

Папіломавірусна інфекція статевих органів (Клінічна лекція)

Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Метою даної лекції є сприяння формуванню у лікаря сучасних уявлень про папіломавірусну інфекцію (ПВІ). У лекції основна увага приділяється питанням епідеміології ПВІ, історії відкриття вірусу папіломи людини та його ролі у розвитку раку шийки матки, патогенезу та стадіям клінічного перебігу ПВІ. Також зроблено акцент на діагностиці та профілактиці ПВІ та рекомендаціях щодо скринінгу у жінок різних вікових груп, розглянуті варіанти лікувальної тактики.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, рак шийки матки, скринінг, система Бетесда, вакцинація від ПВІ.

За даними ВООЗ, щорічно реєструють до 300 млн хворих з інфекцією, яка передається статевим шляхом (ПСПШ). На перше місце виходять інфекції вірусної етіології (індикатор глобального погіршення імунного статусу населення).

Кількість інфікованих вірусом простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом папіломи людини (ВПЛ) порівняно з 1992 р. зростає майже у 5 разів. У США папіломавірусною інфекцією (ПВІ) вражено близько 20 млн чоловік. ПВІ становить 15,8% від кількості усіх хворих з ПСПШ. Надзвичайна небезпечність і соціальна значущість цієї інфекції зумовлена її етіологічною роллю у розвитку раку шийки матки (РШМ). У 95% випадків плоскоклітинного РШМ виявляють ДНК ВПЛ. Щорічно РШМ по всьому світу вражає близько 500 000 жінок і забирає життя більше ніж 270 000. При цьому 80% цих випадків припадають на країни, що розвиваються.

Доведено, що ВПЛ є онкогенним вірусом, пов'язаним із цервікальним, аногенітальним раком та плоскоклітинним раком гортані, передміхурової залози, шкіри. Урогенітальна ПВІ з однаковою частотою вражає як чоловіків, так і жінок. Через 1,5–3 роки після початку статевого життя 70–80% жінок інфіковані ВПЛ. При нормальній цитології 30% жінок інфіковані ВПЛ. У 15–25 років у сексуально активних пацієнток ВПЛ виявляють у 60–70% випадків, у репродуктивному віці – у 30%. Пік частоти ПВІ припадає на 18–25 років (вік найвищої статевої активності). Після 30 років поширеність ВПЛ знижується, але зростає частота дисплазії та РШМ. Пік захворюваності на РШМ припадає на 45 років.

Відкриття ролі ПВІ у розвитку раку шийки матки

Харальд Цур Хаузен у Німецькому центрі дослідження раку (DKFZ, Deutsches Krebsforschungszentrum) у Гейдельберзі у середині 70-х років ХХ ст. виявив, що хворі на РШМ жінки у 100% випадків інфіковані ВПЛ. У жовтні 2008 р. вчений був нагороджений Нобелівською премією за «відкриття вірусу папіломи людини, який спричинює рак шийки матки». Папіломавіруси людини відомі досить давно, саме вони зумовлюють виникнення бородавок. На сьогодні відомо більше 600 типів (штамів) папіломавірусів, виявлених у людини, з них більше 40 можуть спричинювати ураження аногенітального тракту (статеві органи і періанальна ділянка) чоловіків і жінок і появу гострокінцевих кондилом. Одні з них нешкідливі, інші спричинюють бородавки, якісь – рак. Деякі представники групи володіють онкогенними властивостями

і в рідкісних випадках зумовлюють трансформацію тканин, доброякісні або злоякісні пухлини. У 1980-х роках стали з'являтися повідомлення про етіологічну роль папіломавірусу у розвитку РШМ, які згодом були підтверджені переконливою статистикою. У 2011 р. австралійськими вченими був встановлений взаємозв'язок раку грудної залози з папіломавірусом. Низка дослідників заявляють про можливість мутації вірусу із одного типу в інший усередині організму людини.

Шляхи інфікування:

- ВПЛ – антропонозний збудник;
- статевий шлях передачі (поширений серед сексуально активних людей з частою зміною статевих партнерів);
- контактно-побутовий шлях інфікування за умови мікропошкоджень шкіри;
- під час проходження новонародженого через інфіковані природні пологові шляхи (ларингеальний папіломатоз у новонароджених і респіраторний папіломатоз гортані, аногенітальні бородавки у немовлят);
- під час медичних обстежень;
- низка авторів інформують про гематогенний шлях поширення інфекції (можливість автоінокуляції ВПЛ з інших ділянок).

Інкубаційний період:

- від декількох місяців до декількох років;
- переважна більшість інфекцій, спричинених ВПЛ, закінчуються самоелімінацією вірусу;
- людина може інфікуватися зразу декількома типами ВПЛ;
- минає 5–10 років з моменту інфікування до появи вірус-індукованих неоплазій шийки матки;
- рак *in situ* переходить в інвазивний рак без лікування у 36% випадків через 3,8–5,7 року.

Патогенез ПВІ. Етапи інфекційного процесу:

- первинне інфікування (проникнення у слизову оболонку);
- персистенція вірусного геному і поширення вірусних частинок;
- інтеграція вірусної ДНК у геном пошкодженої клітини;
- індукування мутацій клітинної ДНК;
- нестабільність клітинного геному;
- селекція клону клітин з мутацією ДНК (з вбудованою вірусною ДНК);
- активне розмноження зміненого клону клітин (ріст пухлини);
- у зараженій клітині вірус знаходиться у 2 формах: епісомальній (поза хромосомами клітини) – доброякісна форма; інтрасомальній – інтегрована (вбудований у геном клітини) – злоякісна форма паразитування вірусу;
- ВПЛ інфікує проліферувальні епітеліальні клітини базального шару епітелію через механічні, бактеріальні та інші мікропошкодження, репродукція клітин відбувається тільки після перетворення інфікованих клітин у кератиноцити.

Стадії інфікування ВПЛ:

- *Клінічна* – гострокінцеві кондиломи шийки матки і піхви, плоскі кондиломи, зливні утворення – кондиломатоз.
- *Субклінічна* – асимптомні внутрішньоепітеліальні неоплазії (вульвовагініт – 99,6%), ендocerвіцит – 76,1%.
- *Латентна* – відсутність морфологічних або гістологічних відхилень, але виявлено ВПЛ.

Клінічні (епісомальні форми):

- Кондиломи.
- Бородавки.

Субклінічні (кольпоскопія):

- Пальцеподібні папілярні вирости з капілярною сіткою.

Приховані (персистенція):

- ПЛР-діагностика.
- Персистенція ВПЛ в організмі (латентний перебіг): вірус існує в епісомальній формі, виявляється методом ПЛР, клінічних проявів немає.
- Дисплазія (неоплазія) – вірус існує в інтегрованій формі, при цьому відбуваються зміни у структурі клітини (койлоцитоз). Він виникає у поверхневих шарах клітин, ядро неправильної форми, гіперхромне, у цитоплазмі з'являються вакуолі.
- Пошкодження локалізуються у перехідній зоні. Виявляються цитологічно, гістологічно, кольпоскопічно.
- Вірус існує в інтегрованій формі: з'являються атипові клітини, що свідчить про злякисність процесу (тобто інвазію), найчастіша локалізація – шийка матки. Виявляється цитологічно, кольпоскопічно, гістологічно.
- Генотип вірусу, кількість виявлених генотипів, вірусне навантаження і його динаміка, персистенція вірусу більше 12 міс.
- Синтез онкобілків (E2, E5, E6, E7) ВПЛ 16-го і 18-го типів.
- Індукція метаболічних механізмів конверсії естрадіолу в 16-ОН.
- Індукція чисельних пошкоджень хромосомної ДНК в інфікованій клітині, яка завершує процес переродження.
- Кофактори.

Клінічні прояви генітального герпесу при атиповому перебігу інфекції:

- Ясні виділення зі статевих шляхів без запаху, які не піддаються традиційному лікуванню (85%);
- Стійка вульводинія (78,4%);
- Тазовий гангліоневрит (30%);
- Рецидивні фонові захворювання шийки матки (27,8%);
- Кондиломи вульви (17%).

Наявність гонорей в анамнезі зв'язано з підвищенням вірогідності розвитку неопластичного процесу у ділянці вульви; хламідії зумовлюють переродження тканин у ділянці матки; трихомонади посилюють диспластичні зміни слизової оболонки шийки матки при хронічному вагініті.

Роль імунної системи:

- Клітинний імунітет (Т-клітинна імунна система) відіграє основну роль як у персистенції ПВІ, так і в спонтанному регресі (у 90% випадків протягом 6–8 міс).
- При гострій ПВІ – збільшення рівня інтерферонів.
- При персистенції ПВІ відзначається зниження більше ніж у 2 рази індукції інтерферонів – не тільки системної, але і локальної.
- Виражена спонтанна індукція інтерферонів на тлі персистенції ВПЛ у разі додаткового первинного інфікування іншими збудниками (хламідії, трихомонади і т.д.).
- За позитивного повторного аналізу на ВПЛ одного й того самого типу, що свідчить про персистенцію, жінка належить до групи ризику з розвитку дисплазії і малігнізації.

Персистенції. Персистенція інфекції, а не вірус, визначає ризик розвитку раку.

Типи папіломавірусів

На підставі властивості індукувати неопластичні процеси папіломавіруси класифікуються за трьома групами:

- Онкогенні папіломавіруси низького онкогенного ризику (HPV 3, 6, 11, 13, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 61, 72, 73-го типу)
- Онкогенні папіломавіруси середнього онкогенного ризику (HPV 30, 35, 45, 52, 53, 56, 58-го типу)
- Онкогенні папіломавіруси високого онкогенного ризику (HPV 16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70-го типу).

З них при РШМ у 95% випадків знаходять ВПЛ близько 20 типів, найчастіше 16-го і 18-го – 50 і 10% відповідно.

Діагностика ПВІ

- Клінічний огляд.
- За характерною клінічною картиною виявляють усі види бородавок і гострокінцевих кондилом.
- За наявності аногенітальних бородавок обов'язковим є огляд шийки матки.
- За показаннями – для виключення ендоеуретральних кондилом – уретроскопія.

Кольпоскопія

- Кольпоскопія і біопсія показані всім жінкам з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією класу II (CIN II) або класу III (CIN III) незалежно від підтвердження у них наявності ВПЛ-інфекції.
- Проводиться тест з оцтовою кислотою (Acetic Acid Test).
- На сьогодні специфічною кольпоскопічною ознакою ПВІ шийки матки вважається нерівномірне поглинання водного розчину Люголя білуватою після оцту ділянкою епітелію (у формі йодопозитивних пунктацій і мозаїки).
- Ознаками ПВІ шийки матки також можуть бути ацетобільний епітелій, лейкоплакія, пунктація, білі вирости і мозаїка, атипова зона трансформації, перлоподібна поверхня після оброблення оцтом.

Цитологічне дослідження мазків із шийки матки

Під час цитологічного дослідження мазків із шийки матки за Папаніколу (PAP – smear test) визначають наступне (табл. 1):

- 1-й клас – атипові клітини відсутні, нормальна цитологічна картина;
- 2-й клас – змінені клітинні елементи, що зумовлено запальним процесом у піхві та/або у шийці матки;
- 3-й клас – наявні поодинокі клітини зі зміненим співвідношенням ядра і цитоплазми, діагноз недостатньо чіткий, потрібно повторити цитологічне дослідження або виконати гістологічне дослідження біоптованої тканини для вивчення стану шийки матки;
- 4-й клас – виявляються окремі клітини з ознаками злякисності, а саме – зі збільшеними ядрами і базофільною цитоплазмою, нерівномірним розподілом хроматину;
- 5-й клас – у мазку наявні багаточисельні атипові клітини.

Койлоцитоз – найхарактерніша ознака ПВІ. Клітини мають виражену перинуклеарну зону просвітлення, яка відокремлює дискаріозне ядро від потовщеної цитоплазми.

Гістологічне дослідження

Папілома шкіри: виявляється помірне потовщення зроговілого шару з папіломатозом (не плутати з мікропапіломатозом), паракератозом і акантозом, можуть бути наявні фігури мітозу. У діагностичних ділянках мальпігіїв шари койлоцитів – великих епітеліальних клітин з круглими гіперхромними ядрами і вираженою перинуклеарною вакуолізацією.

Зіставлення класифікацій

| Морфологічна класифікація | | Цитологічна класифікація | |
|--|--|--------------------------|--|
| Морфологічні зміни | CIN-system | За Папаніколау | За Бетесда (1991) |
| Норма, зміни відсутні | Норма | 1-й клас | NILM. Доброякісні клітинні зміни, запалення. Ознаки різних інфекцій Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM) |
| Незначні клітинні зміни | Незначні клітинні зміни | 2-й клас | ASCUS – Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), плюс поліморфні зміни |
| Плоскоклітинна атипія плюс поліморфні зміни (запалення, інфекція і т.п.) | Плоскоклітинна атипія плюс поліморфні зміни (запалення, інфекція і т.п.) | 2-й клас | LSIL – Low grade squamous intraepithelial lesion |
| Папіломавірусні зміни (койлоцитоз) | Папіломавірусні зміни (койлоцитоз) | 2-й клас | LSIL |
| Дисплазія легкого ступеня | CIN I | 3-й клас | LSIL |
| Дисплазія середнього ступеня | CIN II | 3-й клас | HSIL – High grade squamous intraepithelial lesion |
| Дисплазія тяжкого ступеня | CIN III | 3-й клас | HSIL |
| Карцинома in situ | CIN III | 4-й клас | HSIL |
| Інвазивний рак шийки матки | Інвазивний рак шийки матки | 5-й клас | Інвазивний рак шийки матки |
| Атипія клітин залозистого епітелію | Атипія клітин залозистого епітелію | 5-й клас | ACUS – Атипія клітин залозистого (ендоцервікального) епітелію |
| Аденокарцинома | Аденокарцинома | 5-й клас | AIS – Аденокарцинома |

Типування за допомогою ПЛР

- Метод ПЛР має велику діагностичну значущість і дозволяє ідентифікувати окремі типи ВПЛ.
- Використання цього методу як діагностичного критерію неопластичних процесів шийки матки призводить до гіпердіагностики, позаяк приблизно у 80% випадків інфікування має короткочасний характер і закінчується спонтанним одужанням і елімінацією вірусу. Так, за даними західних незалежних лабораторій, результати ПЛР на ВПЛ були хибнопозитивними або хибнонегативними майже у 20% випадків.
- Отже, позитивний результат лабораторного дослідження на ДНК ВПЛ не дозволяє у більшості випадків про-

гнозувати розвиток РШМ. Але він має велику прогностичну значущість, особливо якщо на тлі ВПЛ-інфекції уже наявна картина дисплазії шийки матки, за якою можна визначити ступінь канцерогенного ризику.

Digene-тест

- Скринінговий тест, прийнятий в усіх країнах світу.
- Використовується для швидкого виявлення клінічно значущих концентрацій високоонкогенних штамів ВПЛ.
- Має високу специфічність і точність діагностики.
- Оцінювання тесту проводять у комплексі з цитологічним дослідженням шийки матки.
- Застосовують під час обстеження на інфекції, які передаються статевим шляхом.

Таблиця 2

Класифікація Бетесда

| | | |
|-----------------------|--|--|
| NILM | Negative for intraepithelial lesion or malignancy | Відсутність інтраепітеліальних змін або злоякісної пухлини |
| ASC | Atypical squamous cells | Атипові клітини плоского епітелію |
| ASC-US | Atypical squamous cells of undetermined significance | Атипові клітини плоского епітелію неясного значення |
| ASC-H | Atypical squamous cells cannot exclude HSIL | Атипові клітини плоского епітелію, які не дозволяють виключити високий ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження |
| SIL | Squamous intraepithelial lesion | Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження |
| HSIL | High grade squamous intraepithelial lesion | Високий ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження |
| LSIL | Low grade squamous intraepithelial lesion | Низький ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження |
| AGC | Atypical glandular cells | Атипові залозисті клітини |
| AGC, favor neoplastic | Atypical glandular cells, favor neoplastic | Атипові залозисті клітини, схожі на неопластичні |
| AGUS-NOS | Atypical glandular cells undetermined significance not otherwise specified | Атипові залозисті клітини неясного значення, невизначені |
| AIS | Adenocarcinoma in situ | Аденокарцинома in situ |

- Позаяк аногенітальні бородавки у 90% випадків асоціюються з іншими урогенітальними інфекціями, доцільно проводити обстеження на їхню наявність методом ПЛР.

Профілактика ПВІ

Первинна профілактика

- Проведення профілактичних заходів серед осіб, які не мають ознак захворювання.
- Зменшення негативного впливу зовнішніх і внутрішніх канцерогенних факторів.
- Перехід до збалансованого харчування, здорового способу життя та підвищення стійкості організму до шкідливих факторів.

Вакцинація проти раку шийки матки в Україні

- Наказ МОЗ України № 595 від 16.09.2011 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні і контроль якості і обороту медичних імунобіологічних препаратів»
- Розділ: Рекомендовані вакцини
- Вакцинація проти папіломавірусної інфекції.

Вторинна профілактика

- Своєчасне виявлення передпухлинних станів і захворювань, своєчасне їхнє лікування і ретельне спостереження.
- Методом вторинної профілактики РШМ є профілактичні огляди (ефективність доведена в усьому світі).
- Мета скринінгу – виявлення захворювання у населення, тобто визначення можливих порушень або змін у клітинах, які за відсутності лікування можуть розвинути у рак.
- Дискусія щодо широкого впровадження ВПЛ-тестування продовжується.
- Цитологічне дослідження – основним методом є PAP-тест (мазки, пофарбовані за Папаніколау), знижує захворюваність на РШМ і смертність від нього приблизно від половини до 2/3.
- Мета методу – виявлення змін у клітинах шийки матки.
- Для оцінювання результатів цитологічного дослідження використовується термінологічна система Бетесда (табл. 2).
- Смертність від РШМ за останні 20 років знизилася на 20% за рахунок впровадження скринінгу (Національне керівництво по скринінгу раку шийки матки Великої Британії, 2010).
- Американська асоціація раку вважає, що скринінг достовірно знижує захворюваність і смертність від РШМ.
- Запорукою ефективного скринінгу є участь усього жіночого населення (проф. Л.І. Воробйова).
- Жінки, які ніколи не проходили скринінг або не беруть участі у скринінгу, становлять групу з формування РШМ.

Фактори, які впливають на успіх скринінгової програми:

1. Добре організована інформаційна кампанія серед широких кіл населення.
2. Створення бази даних жінок, які проходять скринінг, і тих жінок, які не брали участі у скринінгу.
3. Обов'язкове фіксування дати проходження PAP-тесту і його результату, навіть якщо він негативний. Відомості про результати попередньої цитології є дуже важливими. Попередній негативний результат PAP-тесту може відіграти вирішальну роль у виборі тактики лікування пацієнтки.
4. Зворотний зв'язок – пацієнтка завжди повинна отримувати результати PAP-тесту з його роз'ясненням і рекомендаціями щодо подальшого ведення.

Рекомендації щодо скринінгу на РШМ

Рекомендації щодо скринінгу на РШМ, що базуються на нормативних документах МОЗ України і рекомендаціях світових наукових спільнот, які спеціалізуються на цервікальній патології (Американська асоціація раку, Американська асоціація кольпоскопії і цервікальної патології, Американська асоціація скринінгу клінічної патології):

Скринінг у віці 21–29 років

- Рекомендовано проведення PAP-тесту кожні 3 роки.
- ВПЛ-тест у даній віковій групі у якості скринінгу використовувати не рекомендують, урахувавши наступні причини:
 - висока поширеність онкогенних штамів у даній віковій групі;
 - низький ступінь персистенції ВПЛ;
 - у більшості випадків відбувається самостійна елімінація вірусу із організму;
 - виявлення високоонкогенного штаму ВПЛ призводить до надмірної тривожності і занепокоєності пацієнтки.

Скринінг у віці 30–64 років

- Рекомендовано проведення PAP-тесту та ВПЛ-тесту (co-testing) один раз на 3–5 років.
- Можливе також проведення PAP-тесту один раз на три роки.
- Перевага проведення подвійного тесту (co-testing) у віці 30–64 років полягає у підвищенні виявлення аденокарциноми і CIN III, а також мінімізації кількості кольпоскопій як більш дорогого і суб'єктивного методу.
- *ВПЛ-позитивні пацієнтки з негативним PAP-тестом*
- У даній групі потрібно провести подвійний скринінг через 12 міс.
- Якщо повторний подвійний тест негативний, пацієнтка повертається до рутинного скринінгу, а якщо позитивний – жінка направляється на кольпоскопію.
- Когортні дослідження показали, що в більшості випадків транзитрна інфекція елімінується самостійно протягом 12 міс, що дозволяє проводити пацієнтці рутинний скринінг (Stout NK et al.; 2008; Kulasingam S. et al., 2011).

Коли доцільно припинити проведення скринінгу на РШМ?

- Припинення скринінгу на РШМ після 65 років доцільно:
- якщо в анамнезі протягом останніх 20 років немає історії тяжкої або помірної дисплазії шийки матки і якщо три останніх, проведених поспіль (протягом останніх 10 років), PAP-тести були негативними і за умови, що останній PAP-тест проведений протягом останніх 5 років;
 - або якщо два останніх, проведених поспіль протягом останніх 10 років, co-testing (PAP-тест + ВПЛ-тест) мають негативний результат за умови, що останній co-testing проведений протягом останніх 5 років;
 - у жінок після гістеректомії за відсутності в анамнезі CIN II+.

Ведення пацієнок з аномальною цитологією

ВПЛ-позитивним пацієнкам з LSIS потрібно провести кольпоскопію та взяти прицільну біопсію. У випадку негативного ВПЛ-тесту у жінки з LSIS можливий контроль PAP-тесту у динаміці.

- Жінки з ASC-N входять до групи високого ризику з розвитку CIN III+, але меншою мірою, ніж жінки з HSIL.
- Проведення ВПЛ-тестування у даній категорії жінок на сьогодні не вважається доцільним, урахувавши високу поширеність ВПЛ у жінок з ASC-N. Однак важливо зазначити, що у жінок з ASC-N ризик розвитку раку протягом року становить 5%.

- Незалежно від ВПЛ-статусу усім пацієнткам цієї групи потрібно проводити кольпоскопію з прицільною біопсією.
- У пацієнок з HSIL у 60% виявляють аномальну кольпоскопічну картину II ступеня.
- ВПЛ-позитивні жінки віком понад 30 років з HSIL становлять групу підвищеного ризику з розвитку раку, тому у цій групі доцільне проведення негайної ексцизійної біопсії ЗТ, особливо у пацієнок, які нерегулярно відвідують гінеколога. Конусоподібну біопсію шийки матки у жінок цієї групи проводять у випадку незадовільної кольпоскопії.
- Атипові залозисті клітини (AGC) – рідкісна цитологічна знахідка, яка може бути пов'язана з поліпами, метаплазією, а також з пухлинними процесами (аденокарциномою).
- Ризик наявності неопластичного процесу або AIS вищий у жінок з цитологічним результатом AGC-N. Усім пацієнткам даної категорії показано проведення кольпоскопії з оцінюванням стану каналу шийки матки (цервікальний кюретаж або роздільне діагностичне вишкрібання (РДВ) каналу шийки матки та стінок порожнини матки).
- У разі отримання негативного гістологічного заключення (CIN I, CIN II не підтвержені) пацієнтка підлягає динамічному нагляду з контролем PAP-тесту і ВПЛ-тесту через 6–12 міс і через 24 міс;
- якщо обидва результати негативні, то відбувається повернення до рутинного скринінгу.

Лікування ПВІ

- Радикальної терапії ПВІ не існує, тобто не існує препаратів і методів, які б дозволили видалити вірус із організму людини повністю.
- Лікарі лікують тільки наслідки дії вірусу, тобто видаляють бородавки та лікують первинні стадії ракових захворювань (тканини з клітинними змінами).
- Загальна терапія призначається у разі ураження високоонкогенними типами вірусу з локалізацією патологічного процесу в аногенітальній ділянці.
- У якості препаратів вибору використовують протівірусні препарати і імуномодулятори.
- Згідно з дослідженнями Центру з контролю і профілактики захворювань у США природний імунітет у 90% випадків протягом 2 років самостійно елімінує вірус з організму.

Патогенетичні методи лікування

Включають:

1. Протівірусні та імунокоригувальні препарати – прями протівірусні, інтерферони (ІФН) та їхні індуктори, імуномодулятори:
 - ацикличні нуклеозиди та їхні похідні не ефективні щодо ВПЛ;
2. ІФН та їхні індуктори:
 - ІФН – це ендогенні цитокіни, які завдяки здатності посилювати цитотоксичну активність Т-лімфоцитів і стимулювати їхню здатність знищувати клітини зі зміненою антигенною структурою, справляють антивірусний, антипроліферативний ефект та чинять імуномодулювальну дію.
 - З 2001 року у літературі з'являються дані про серйозні негативні явища, пов'язані із застосуванням ІФН під час лікування ВПЛ:
 - у 50% пролікованих ВПЛ-інфікованих пацієнтів ВПЛ-клітини резистентні до ІФН (онкобілок E7

нейтралізує протівірусну і протипухлинну активність ІФН-2-альфа за рахунок селективного блокування більшості генів, які стимулює ІФН);

- ІФН можуть прискорювати перехід із епісомальної в інтрасомальну форму, тим самим стимулюючи малігнізацію процесу;
- низькі дози ІФН не пригнічують, а навпаки, можуть посилювати транскрипцію генів ВПЛ.

Хірургічні методи лікування

Способами лікування уражених тканин можуть бути:

- Хірургічне видалення
- Електрокоагуляція
- Лазерокоагуляція вуглекислим або неодимовим лазером
- Кріодеструкція рідким азотом (аплікаційна або аерозольна)
- Хімічна коагуляція.

Електродеструкція (ДЕК)

- *Переваги:* дешево; доступно; безкровно.
- *Недоліки:* контактний метод; безконтрольна коагуляція; болісна; пошкоджується базальний шар, виникає стеноз.

Кріодеструкція

- *Недоліки:* піддаються впливу здорові тканини (т до -160); велика кількість пошкоджених залоз (наботові кісти); загострюється хронічне запалення.

Радіохвильова деструкція

- За певної потужності радіохвилі внутрішньоклітинна рідина біологічної тканини миттєво закипає і випаровується, розриваючи клітинні структури – розсічення без механічного впливу.
 - Якісний гістологічний матеріал без обвуглювання.
 - Мінімальні набряк та інфільтрація після втручання.
 - Мінімальна болючість.
 - Загоєння без рубців.
- Застосування:* альтернатива традиційній ДЕК; деструкція ерозії у тих, що народжували, і тих, що не народжували; видалення папілом.

Аргоноплазмова деструкція

- *Механізм дії:* метод однополярної високочастотної хірургії, за якої енергія струму високої частоти передається на тканину безконтактним способом за допомогою іонізованого газу аргону. Аргон витісняє кисень під час обдування, тому немає обвуглювання.
- *Переваги:* безконтактний метод; швидкий гемостаз; глибина абляції тканин від 0,3 до 5 мм; можливість працювати на великих площах ураження; лікування поліпів каналу шийки матки.

Лазерна деструкція

- *Переваги:* лікування локальних змін; стерилізація області дії; безкровність; контрольованість глибини впливу та об'єму тканини, що видалається; відсутність стенозу; атравматичність щодо залоз шийки матки.
 - *Недоліки:* дорого; потребує спеціальних навичок.
- Застосування:* ендометріоз шийки матки; дисплазія легка; локальне видалення кіст; не спричинює грубих рубцевих змін – може використовуватися у жінок, які ще не народжували.

Ускладнення: стеноз зовнішнього вічка; зміна анатомічних розмірів шийки матки (вкорочення); синдром коагульованої шийки матки; ендометріоз шийки матки; рецидив (недостатній вплив на епітелій); не враховані зміни структури тіла матки.

**Папилломавирусная инфекция половых органов
(Клиническая лекция)**

Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня

Целью данной лекции является содействовать формированию у врача современных представлений о папилломавирусной инфекции (ПВИ). В лекции основное внимание уделено вопросам эпидемиологии ПВИ, истории открытия вируса папилломы человека и его роли в развитии рака шейки матки, патогенеза и стадиям клинического течения ПВИ. Также сделано акцент на диагностике и профилактике ПВИ и на рекомендациях по поводу скрининга у женщин разных возрастных категорий, рассмотрены варианты лечебной тактики.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, рак шейки матки, скрининг, система Бетесда, вакцинация от ПВИ.

**Papillomavirus infection of the genitals
(Clinical lecture)**

T.G. Romanenko, T.V. Dovbnia

The aim of this lecture is to promote the formation of modern ideas about papillomavirus infection, the history of the discovery of IDPs and its role in the development of cervical cancer, pathogenesis and stages of the clinical course of PVI. Also, emphasized on the diagnosis and prevention of PVI and on recommendations for screening in women of different age groups, options for treatment regimes are considered.

Key words: HPV infection, cervical cancer, screening, the Bethesda system, vaccination from HPV.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

Довбня Татьяна Витальевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – 2002.
2. Вишневецкая Е.Е. Предопухольные заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – 2002.
3. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. 1998.
4. Полякова В.А. Онкогинекология. – 2001.
5. Руководство к практическим занятиям по гинекологии /Под ред. В.Е. Радзинского. – 2005.
6. Хворостухина С.А. Половые инфекции у женщин. – 2008. – 126 с.
7. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention/2013.
8. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM & Gertig DM (2011). Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*, vol. 377, no. 9783, pp. 2085-2092.
9. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallary S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM & Saah A (2011). End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, vol. 105, no. 1, pp. 28-37
10. Couto E, Saeterdal I, Lene Kristine Juvet LK & Klemp M (2014). HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, vol. 14, pp. 867. Available from (accessed 16/03/2015): <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/867>
11. ECDC (2012). European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm. Available from (accessed 10/04/2015): http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf
12. HPA(2010). Health Protection Agency. Vaccine in pregnancy surveillance. Available from (accessed 04/06/2014): <http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/PAge/1221202947595?p=1221202947595>
13. Seme K, Maver PJ, Korać T, Canton A, Částková J, Dimitrov G, Filippova I, Hudecová H, Iljazović E, Kaić B, Kesic V, Kuprevičienė N, Laušević D, Molnár Z, Perevoščikovs J, Spaczynski M, Stefanova V, Učakar V & Poljak M (2013). Current status of human papillomavirus vaccination implementation in central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, vol. 22, no. 1, pp. 21–25

Статья поступила в редакцию 22.01.2018

Согласно Приказу № 484 от 07.07.2009 Министерства здравоохранения Украины «Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах» в журналі введена форма дистанційного навчання лікарів: навчаючі лекції, в кінці яких будуть опубліковані запитання до них

Ответы на вопросы следует присылать в редакцию по почте или на электронный адрес.

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua. Почтовый адрес: 03039, г. Киев, а/я 36.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика.

Фамилии докторов, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье:

«Апендикулярно+генитальный синдром у дитячій гінекології»
(Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук)
Николайчук Е.А.

За правильные ответы на тесты к статье:

«Внутриутробное программирование здоровья женщины как детерминанта репродуктивного потенциала популяции»
(Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова)
Николайчук Е.А.

За правильные ответы на тесты к статье: «Синдром гіперпролактинемії в амбулаторній практиці акушера-гінеколога (Клінічна лекція)»

(В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, С.О. Шурпяк)
Николайчук Е.А.

За правильные ответы на тесты к статье: «Гормональна контрацепція (Клінічна лекція)» (Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня)
Верещук І.А.

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Хто відкрив роль ВПЛ у патогенезі раку шийки матки?

- Харальд цур Хаузен
- Баррі Джеймс Маршал
- Мартін Еванс
- Брюс Бетлер.

2. Які штами вірусу папіломи людини мають найвищу онкогенність?

- HPV 3, 6, 11, 13, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 61, 72, 73-й
- HPV 30, 35, 45, 52, 53, 56, 58-й
- HPV 16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70-й.

3. Згідно з рекомендаціями світових наукових спільнот, котрі спеціалізуються на цервікальній патології, як часто потрібно проводити скринінг (РАР-тест) у віковій групі від 21 до 29 років?

- Кожного року
- Кожні 2 роки
- Кожні 3 роки
- Кожні 5 років.

4. Згідно з рекомендаціями світових наукових спільнот, котрі спеціалізуються на цервікальній патології, як часто потрібно проводити скринінг (co-testing – РАР-тест та ПЛР-типсування на ВПЛ) у віковій групі від 30 до 65 років?

- Кожного року
- Кожні 2 роки
- Кожні 3 роки
- Кожні 5 років.

5. Якому класу за Папаніколау відповідає цитологічне заключення ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) за системою Бетесда?

- 1-у класу
- 2-у класу
- 3-у класу
- 5-у класу.

6. Якому класу за Папаніколау відповідає цитологічне заключення LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) за системою Бетесда?

- 1-у класу
- Може відповідати 2-у або 3-у класу

- 3-у класу
- 2-у класу.

7. Чому у CIN-системі відповідає цитологічне заключення HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) за системою Бетесда?

- CIN I
- CIN II
- Може відповідати CIN II або CIN III
- CIN III.

8. До якого класу за Папаніколау належить карцинома in situ (CIS) (HSIL за системою Бетесда, CIN III за CIN-системою)?

- До 2-го класу
- До 3-го класу
- До 4-го класу
- До 5-го класу.

9. Яку тактику слід обрати у ВПЛ-позитивної пацієнтки з негативним РАР-тестом?

- Повторний подвійний скринінг (co-testing) через 12 міс
- Рутинний скринінг
- Кольпоскопія без біопсії
- Кольпоскопія з біопсією.

10. Яку тактику слід обрати у ВПЛ-позитивних пацієнток з LSIS?

- Повторний подвійний скринінг (co-testing) через 12 міс
- Рутинний скринінг
- Кольпоскопія без біопсії
- Кольпоскопія з прицільною біопсією з 4 точок.

11. Яку тактику слід обрати у жінок з цитологічним заключенням ASC-H?

- Повторний подвійний скринінг (co-testing) через 12 міс
- Незалежно від ВПЛ-статусу кольпоскопія з прицільною біопсією з 4 точок
- Кольпоскопія без біопсії
- У ВПЛ-позитивних жінок кольпоскопія з прицільною біопсією з 4 точок.