

ДАЙДЖЕСТ

ПРОФЕСІЙНОЇ
МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ



№ 26–27, 2010 г.

на тему:

КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ЖІНОЧОЇ СТАТЕВОЇ СФЕРИ

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Борис О. М., Суханова А. А., Гак І. О., Тупіс О. Я.

Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології
НМАПО імені П. Л. Шупика,

Український державний інститут репродуктології
НМАПО імені П. Л. Шупика,

Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Центр з доказової медицини
кафедри акушерства, гінекології та репродуктології
НМАПО імені П. Л. Шупика

Резюме: в статті висвітлена проблема захворюваності шийки матки, розглянуті питання класифікації, діагностики та лікування передракових захворювань шийки матки. Показана доцільність застосування противірусної, імуномодуючої терапії. Обґрунтована важливість профілактики раку шийки матки на сучасному рівні.

Ключові слова: передракові захворювання шийки матки, рак шийки матки, вірус папіломи людини, противірусна, імуномодуюча терапія, вакцинація.

На сьогоднішній день в Україні склалась несприятлива ситуація щодо захворюваності жінок на рак шийки матки (РШМ): кожного року помирає до 2,5 тисяч хворих, з них 700 – жінки репродуктивного віку. Враховуючи, що розвиток раку не є блискавичним процесом, лікар має достатньо часу для діагностики і лікування початкових форм ураження [27].

Діючою профілактикою раку шийки матки, що займає друге місце в структурі онкологічної захворюваності органів репродуктивної системи у жінок, є своєчасне виявлення і лікування передракових захворювань, до яких відно-

В НОМЕРІ:

1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

2. ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ФОНОВИХ ТА ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧИХ ЗОВНІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ.

3. НЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ (ДИСТРОФИИ) ЭПИТЕЛИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ВУЛЬВЫ

4. ПАПИЛОМАВИРУСНА ІНФЕКЦІЯ ТА РАК ШИЙКИ МАТКИ: ВІД НАУКИ ДО ПРАКТИКИ.

5. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ МІХУРОВОГО ЗАНОСУ

6. ВАКЦИНАЦІЯ ПРОТИ ВПЛ, ЯК ДІЄВИЙ ЗАХІД ПРОФІЛАКТИКИ РШМ

сяться дисплазії (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) чи плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження шийки матки. Важливість своєчасного виявлення і ефективного лікування цих захворювань обумовлені високим ризиком їх злякисного переродження [5, 19, 20].

За даними ВООЗ, тривалість стадії передраку у вигляді епітеліальних дисплазій коливається в широких межах (3-8 років до переходу в *cancer in situ*; 10-15 років – до розвитку мікроінвазивного раку) [20]. В економічно розвинених країнах відмічається тенденція до «помолодшання» рака шийки матки: захворюваність у жінок репродуктивного віку за останні 10-15 років збільшилась в 2 рази. Щорічно діагностується біля 470 тисяч нових випадків РШМ, що складає 14,2% від кількості всіх злякисних новоутворень у жінок [6, 23, 31].

Проблема профілактики і своєчасної діагностики раку шийки матки (РШМ) залишається актуальною в сучасній гінекології, оскільки в Україні від цього захворювання щороку помирає близько 2500 жінок, 500 із них працездатного віку (Національний канцер-реєстр України, 2006). Останнє десятиріччя характеризується зміною структури захворюваності РШМ, в усьому світі намітилася тенденція до його зростання серед жінок репродуктивного віку. З 1997 по 2001 рік зростання смертності від РШМ серед жінок 20-24 років склало 70%, серед жінок 30-34 років – майже 30%.

За останні 10 років спостерігається тенденція росту числа дисплазій шийки матки у молодих жінок у віці до 30 років, збільшилась кількість хворих початковими формами РШМ у віці 33-43 років, і зростає смертність від РШМ у віковому інтервалі 25-49 років. Той факт, що в 15-28% жінок з наявністю ДНК ВПЛ протягом 2 років розвивається цервікальна дисплазія, а у ВПЛ-інтактних – тільки в 1-3% випадків, дозволяє віднести усіх клінічно здорових жінок, інфікованих ВПЛ, до групи онкоризику [4, 7, 29, 33].

В теперішній час відомо більш ніж 120 типів ВПЛ, біля 40 з них можуть інфікувати генітальний тракт, приблизно 15 типів є онкогенними. Найбільш канцерогенними штамми є ВПЛ 16 та 18 типи, які викликають 71,5% випадків РШМ в Європі. Інші висококанцерогенні штами (в порядку зустрічає мості): 33, 31, 45, 56, 35, та 52.

Штами з низькими канцерогенними властивостями (6, 11, 42, 43, 44 та ін.) викликають доброякісні захворювання генітального тракту, такі як генітальні кондиломи (ВПЛ 6 та 11 типів), та зазвичай не призводять до РШМ.

Мішенню для впливу онкогенних типів ВПЛ є зона трансформації шийки матки, де і розвиваються передракові зміни. Роками персистуючи в клітинах епітелію шийки матки, ВПЛ призводить до мутацій, які в свою чергу, є основою для розвитку дисплазії епітелію та його ракового переродження. Попадання інфекції в епітелій відбувається внаслідок мікро пошкоджень. ВПЛ є облігатним внутрішньоклітинним паразитом, який зазвичай присутній в епісомальній формі (знаходиться в цитоплазмі клітини). Однак, для репродукції він може мігрувати в ядро. Коли вірусна ДНК попадає в ядро клітини хазяїна, це називається інтеграцією. Тільки інтегровані форми ВПЛ здатні викликати злякисну трансформацію, тому що ВПЛ-ДНК бере під контроль генетичний матеріал клітини хазяїна для продукції ВПЛ-кодованих протеїнів. Неінтегрована інфекція продукує непошкоджені вірусні частки і дуже контагіозна. На цій стадії ВПЛ присутній у вигляді епісомальної форми і легко може передаватися партнеру при статевому контакті, а також може розповсюджуватись на інші слизові оболонки і, можливо, на інші органи [3, 32].

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ВПЛ – ІНФЕКЦІЇ.

ВПЛ має свої біологічні та епідеміологічні особливості, які принципово відрізняють його від інших вірусів, а саме:

1. Насамперед ВПЛ – це місцева інфекція, яка пошкоджує епітеліальні клітини і не проникає в базальні, тому при попаданні ВПЛ в організм немає стадії віремії, і внаслідок цього немає характерних для віремії проявів (підвищення температури тіла, нездужання та ін.).

2. ВПЛ здатний уникати імунної системи хазяїна, тому у відповідь на його попадання розвивається тільки слабка місцева імунна відповідь; антитіла в крові не утворюються.

3. ВПЛ не знищує кератиноцити, тому не викликає місцевого запалення, а значить не виробляються прозапальні цитокіни, внаслідок чого немає стимуляції для утворення антитіл.

Перенесена ВПЛ – інфекція практично не викликає формування стійкої специфічної імунної відповіді та імунної пам'яті, тому можливі багаторазові повторні зараження [2, 30].

В результаті проведення епідеміологічних і молекулярно-біологічних досліджень встановлено, що самим важливим фактором канцерогенеза шийки матки є інфікування жінок вірусом папіломи людини (ВПЛ). Різні типи ВПЛ були виявлені в 99,7 % біоптатів, взятих у хворих РШМ по всьому світу, як при плоскоепітеліальних карциномах, так і при аденокарциномах [23, 24].

Вірус папіломи людини (ВПЛ) належить до ДНК-вмісних вірусів сімейства *Papova Viridae* і має тропність до багатоядерного плоского епітелію. ВПЛ поділяються на віруси високого онкологічного ризику (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 типи) і низького онкологічного ризику (6, 11, 42, 43, 44 типи).

Найбільш досконало вивченими є віруси високого онкогенного ризику – ВПЛ 16 і 18 типу. Останні часто виявляються у хворих як на CIN, так і на РШМ завдяки застосуванню методів молекулярної генетики – полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та інших молекулярних методів.

За даними літератури, 13-38% молодих здорових жінок є носіями ВПЛ. За даними, ВПЛ 16 і 18 типу виявлені у 27,6% здорових жінок, у 44-87% хворих на дисплазію епітелію (I-III ступеня), але найчастіше у хворих на преінвазивний та інвазивний РШМ, відповідно у 93,2 і 96,7%. ВПЛ 16 типу виявляють також у кондиломах шийки матки. Спостерігають поєднання гострокінцевих і плоских кондилом, у патогенезі яких має значення ВПЛ інфекція, з дисплазіями епітелію шийки матки у 17,1-52,4% молодих жінок. Показано, що у носіїв ВПЛ ризик розвитку ЦІН підвищується порівняно з таким у жінок без ВПЛ-інфекції.

При вірусному інфікуванні патологічні процеси шийки матки виникають у більш молодому віці: на фоні ендоцервікозу з ВПЛ-інфекцією тяжка дисплазія епітелію розвивається у середньому у 35 років, початковий інвазивний рак – у 38 років, плоскоклітинний рак – у 40,7 років.

З ВПЛ високого онкогенного ризику пов'язані зміни епітелію шийки матки і характерні кольпоскопічні картини, а саме атипова зона трансформації – 44,8%, мозаїка – 17,2%, ацетобілий епітелій – 31%, пунктуація – 20,7%. Подібні зміни спостерігаються і у хворих на початковий РШМ: у 94,6% хворих при кольпоскопічному обстеженні виявлена атипія епітелію у цервікальному каналі, у 40,7% – поля атипового епітелію, 28,0% – папілярна зона атипового епітелію, 23,7% – зона трансформації атипового епі-



телию, 31,0% — проліферуюча лейкоплакія, 18,0% — конділоми плоскі та гострі, 13,3% — зона атипівної васкуляризації, 8,7% — поліпи цервікального каналу з атипівними епітеліальними змінами, 7,3% — субепітеліальний ендометріоз шийки матки, 4,0% — бульозний набряк епітелію [10, 14].

На основі зіставлення клінічних, морфологічних і вірусологічних досліджень запропонована наступна етапність розвитку патології шийки матки у жінок, інфікованих ВПЛ: інфікування ВПЛ; персистенція вірусу; клітинна дисрегуляція; тяжка СІН; інвазивний РШМ [9, 11].

Точний діагноз ВПЛ-інфекції ґрунтується на виявленні ДНК вірусу або його капсидних білків. Не тільки наявність інфекції, але і її характер (транзиторна чи персистуюча), а також кількість вірусів у клінічній пробі (при інфікуванні онкогенними вірусами — 111 на 1 клітину і не онкогенними вірусами — біля 4 на 1 клітину) мають значення для проявів ВПЛ ураження. При неонкогенних типах вірусу настає самовилікування, а при високоонкогенних — інфекція має персистуючий характер. Такі фактори, як низький рівень фолатів, антиоксидантів, бета-каротину, вітамінів С і Є, гіпоксія тканин можуть переводити латентну ВПЛ інфекцію у субклінічні форми ураження і сприяти розвитку ЦІН. Тривала персистенція ВПЛ є показником можливих рецидивів патологічних процесів шийки матки. Персистенцію інфекції можуть індукувати фактори імунітету — макрофаги, інтерферони, інтерлейкіни. На варіації перебігу ВПЛ інфекції у хворих з диспластичними і пухлинними процесами можуть впливати також фактори спадковості і стан імунітету. Загалом, більшість дослідників переконливо вказує, що персистенція ВПЛ індукує цервікальний канцерогенез.

Хоча ВПЛ вважаються етіологічними агентами у розвитку дисплазій, все ж деякі дослідники вважають, що для розвитку СІН одного ВПЛ недостатньо. Незважаючи на розповсюдженість ВПЛ, дисплазія не виникає у кожного носія і, очевидно, у патогенезі СІН можуть мати значення інші, поки що невідомі фактори. До цього часу не визначені роль інфекції, вірусосойства і реінфекції у патогенезі диспластичних процесів. Асоціація ВПЛ і ВПГ виявилась найбільш несприятливою. Встановлено, що у хворих на дисплазії епітелію шийки матки ВПГ виявляється у 2 рази частіше, ніж у здорових жінок.

Віруси простого герпесу (ВПГ 1-2 типу і цитомегаловірус) відносяться до сімейства VIRIDAE, вони мають дволанцюгову лінійну ДНК і ядерне положення у клітині. Трансформуючим фрагментом ДНК ВПГ-2 є фрагмент ВС-24. За результатами досліджень, такі фрагменти ВПГ, як і ВПЛ, були виявлені у хворих на ЦІН або РШМ. Ці автори вважають, що ВПГ-інфекція може бути одним із кофакторів, які призводять до виникнення дисплазій епітелію шийки матки та РШМ, проте механізм взаємодії цих вірусів з клітинами точно не встановлений.

За даними американських дослідників одна третина усього населення земної кулі уражена ВПГ, у половині загальної кількості населення спостерігаються рецидиви хвороби 1 раз на рік, оскільки стійкого імунітету проти ВПГ не існує. У США, Канаді, країнах Євросоюзу носіями вірусів є 30-50% населення, а у країнах ІІІ світу ще більше — 80-98%.

Доведена роль ВПГ (в асоціації з ЦМВ та іншими інфекційними збудниками) у розвитку не тільки неоплазій, але й у запаленні статевих органів, які є фоновими процесами для розвитку передраку і РШМ. Запальний процес, який викликають герпес-віруси, можна ліквідувати за допомогою протигерпетичних препаратів, що сприяє не тільки зменшенню чи зникненню запалення, але і

зменшенню ступеня дисплазії епітелію, з ним пов'язаної. Ці віруси не чутливі до антибіотиків, тому при наявності рецидивів запалення і безуспішної терапії треба думати про ВПГ інфікування.

До групи герпес-вірусів відноситься цитомегаловірус (ЦМВ) - широко розповсюджений вірус, інфікування яким здійснюється внутрішньоутробно або під час пологів. У віці 35-40 років більше 50% людей інфіковані ЦМВ. В організмі людини він довгий час знаходиться у латентному стані і при послабленні імунітету переходить в активний стан. Інфікування ЦМВ діагностують також за допомогою ПЛР. У цитологічному матеріалі він має специфічні цитологічні ознаки ураження - великі клітини, що мають специфічну форму і містять включення у ядрах і цитоплазмі. Особливо тяжкі наслідки його дії спостерігаються при порушеннях імунітету. Вплив герпес-вірусів на клітини організму доведено результатами дослідження лімфоцитів периферичної крові методом скануючої електронної мікроскопії, при цьому визначені й охарактеризовані структурні і функціональні зміни лімфоцитів та зміни їх метаболізму у хворих з хронічною ВПГ-інфекцією [9, 12].

ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ:

- Ранній початок статевого життя (14-17 років). В цей період життя епітелій шийки матки ще не дозрів і легко піддається фізичному, хімічному та інфекційному впливам.
- Часта зміна статевих партнерів. Зростає ризик інфікування, особливо вірусами папіломи та імунodefіциту людини.
- Аборти і пологи в молодому віці. Відбувається травматизація шийки матки. Високий ризик виникнення хронічних запальних процесів.
- Захворювання, які передаються статевим шляхом (папіломавірус, трихомоніаз, хламідіоз, уреоплазмоз, гонорея та ін.).
- Тютюнопаління.
- Недотримання правил особистої гігієни [7, 10].

Сучасні класифікації патологічних процесів шийки матки основані на результатах кольпоскопічних, цитологічних, гістологічних і гістохімічних досліджень з урахуванням етіопатогенетичних факторів та етапів переходу доброякісних (фонових) змін в передракові і передракових — в злоякісні.

До доброякісних патологічних процесів шийки матки відносяться такі стани, при яких зберігається нормоплазія епітелія, тобто проходить правильне мітотичне ділення епітеліальних клітин, їх диференціювання, дозрівання, ексфоляція.

До передракових станів відносять дисплазії епітелія - патологічні процеси, при яких спостерігають гіперплазію, проліферацію, порушення диференціювання, дозрівання та відторгнення епітеліальних клітин [1, 15].

МІЖНАРОДНА КЛАСИФІКАЦІЯ КОЛЬПОСКОПІЧНИХ ТЕРМІНІВ.

Прийнята на VII Всесвітньому конгресі по патології шийки матки і кольпоскопії (Рим, 1990).

I. Нормальні кольпоскопічні ознаки.

1. Сквамозний багаточаровий епітелій.
2. Циліндричний епітелій.
3. Нормальна зона трансформації.

II. Аномальні кольпоскопічні ознаки

A. У межах зони трансформації.

1. Оцтово-білий епітелій:
 - а) плоский;
 - б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
2. Пунктуація.
3. Мозаїка.
4. Кератоз (лейкоплакія).
5. Йод-негативний епітелій.
6. Атипові судини.

Б. Поза зоною трансформації (ектоцервікс, піхва).

1. Оцтово-білий епітелій:
 - а) плоский;
 - б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
2. Пунктуація.
3. Мозаїка.
4. Лейкоплакія.
5. Йод-негативний епітелій.
6. Атипові судини.

III. Підозра на інвазивний рак при кольпоскопії.

IV. Незадовільна кольпоскопія.

1. Межа багатошарового плоского епітелія не візуалізується.
2. Виражене запалення або атрофія.
3. Цервікс не візуалізується.

V. Змішані ознаки.

1. Оцтово-небіла мікропапілярна поверхня.
2. Екзофітна кондилома.
3. Запалення.
4. Атрофія.
5. Виразка.
6. Інші.

КОЛЬПОСКОПІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ. (Коханевич Є.В., 1997)

I. Доброякісні (фонові) патологічні процеси.

1. Ектопія циліндричного епітелія:
 - а) дисгормональна;
 - б) посттравматична.
2. Доброякісна зона трансформації (зона доброякісної метаплазії):
 - а) незакінчена зона трансформації;
 - б) закінчена зона трансформації.
3. Запальні процеси шийки матки:
 - а) екзоцервіцит;
 - б) ендочервіцит.
4. Справжня ерозія.
5. Доброякісні поліпоподібні утворення.
6. Ендометріоз шийки матки.

II. Передракові стани шийки матки.

1. Проста лейкоплакія.
2. Поля дисплазії:
 - а) багатошарового сквамозного епітелія;
 - б) метаплазованого призматичного епітелія.
3. Папілярна зона дисплазії:
 - а) багатошарового сквамозного епітелія;
 - б) метаплазованого призматичного епітелія.
4. Передпухлинна зона трансформації.
5. Кондиломи.
6. Передракові поліпи.

III. Преклінічний рак шийки матки.

1. Проліферуюча лейкоплакія.
2. Поля атипічного епітелія.
3. Папілярна зона атипічного епітелія.
4. Зона атипічної трансформації.
5. Зона атипічної васкуляризації.

IV. Клінічно виражений рак.

1. Екзофітна форма.
2. Ендофітна форма.
3. Змішана форма.

ЦИТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ДИСПЛАЗІЙ ЗА RICHART (1968).

«Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (CIN) розподіляється:

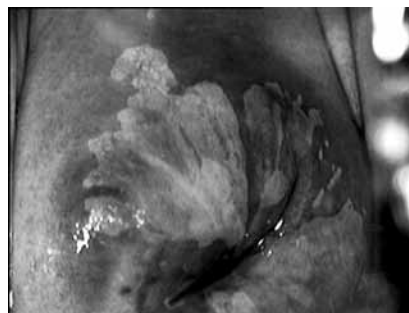
CIN I – слабка дисплазія

CIN II – помірна дисплазія

CIN III – тяжка дисплазія та преінвазивний рак

В залежності від виду епітелію, характеру росту епітелія і сполучної тканини, функціональних та структурних змін судинної сітки і залоз кольпо-цервікоскопічно розрізняють такі види епітеліальної дисплазії [15, 16]:

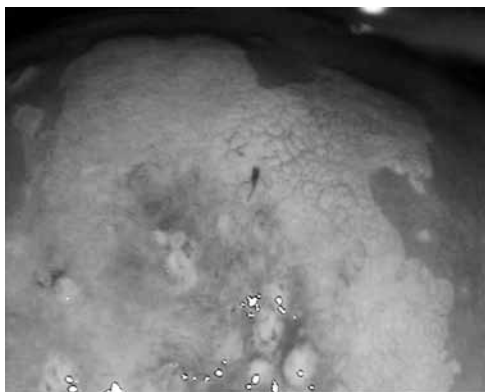
- проста лейкоплакія



Кольпофото 12. Огляд в зеленому фільтрі.
- поля дисплазії («мозаїка»)

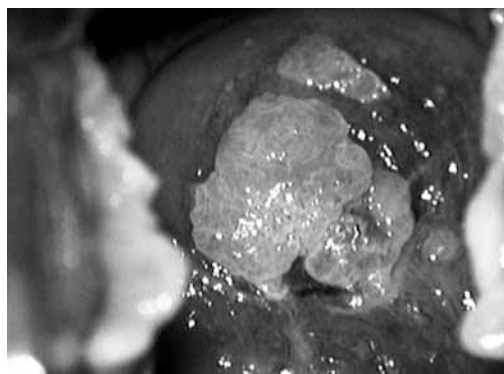


Кольпофото 12. Огляд в зеленому фільтрі.



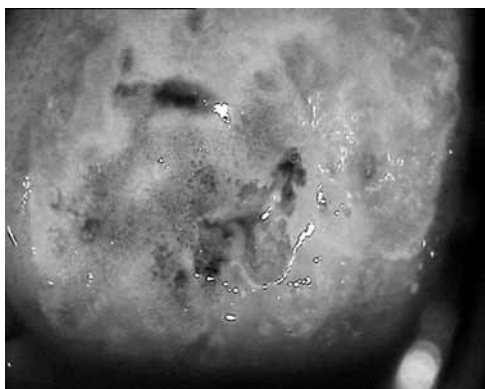
Кольпофото 12.

- КОНДИЛОМИ



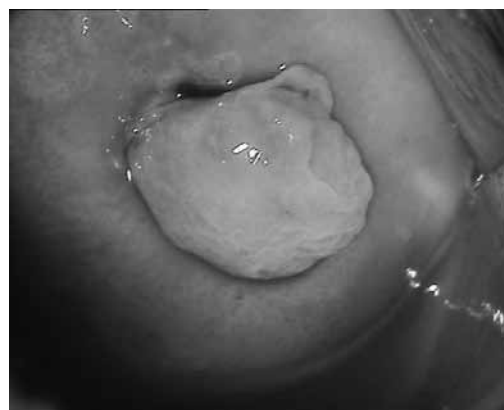
Кольпофото 12.

- папілярна зона дисплазії («пунктація»)



Кольпофото 12. Огляд в зеленому фільтрі.

- передракові поліпи

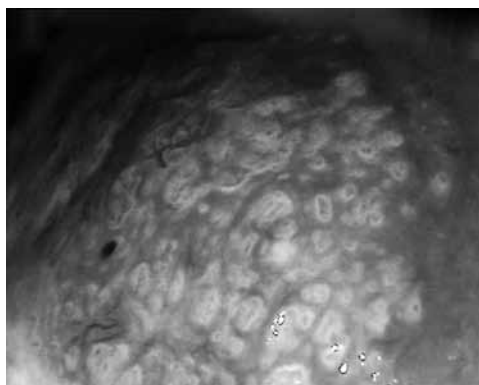


Кольпофото 12.

- передпухлинна зона трансформації («ацетобілий епітелій»)



Кольпофото 12.



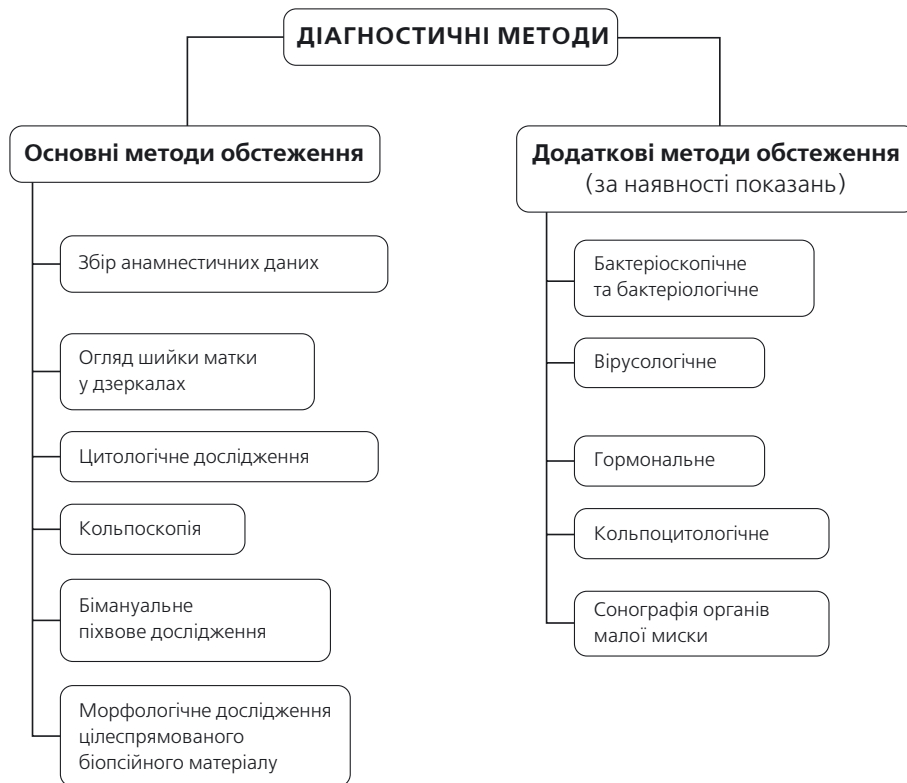
Кольпофото 12.

Відома динамічність змін диспластичного епітелію, серед яких лише у 6% спостерігається зворотня регресія, а в решті відсотків частина процесів деякий час характеризується статичністю, у близько 30% дисплазія прогресує і в 40% переходить в преінвазивний РШМ (Бохман Я. В., 2002; Сельков С. А. та ін., 2005; Bollen L., 1997).

Для диспластичних процесів епітелію слизової оболонки шийки матки характерним є порушення нормального диференціювання і нормальної стратифікації через гіперплазію базальних і парабазальних клітин, порушення подальшої диференціації гіперплазованих базальних і парабазальних клітин, зростання ядерно-цитоплазматичного відношення, поліморфізму ядер, поява мітозів у середніх прошарках епітелію, анеуплоїдії. Отже, при дисплазії відбувається перебудова епітеліального шару у цілому, порушується тканинна диференціація, з'являються молоді недиференційовані клітинні елементи з ознаками атипії.

Згідно з системою Bethesda, у цитологічному діагнозі необхідно враховувати інфекційні ураження (віруси, бактерії та інше), реактивні і репаративні зміни, патологічні зміни епітеліальних клітин, гормональні зміни. Проте в Україні ця система цитологічних діагнозів ще не знайшла свого впровадження, хоча на перший погляд вона здається досить спрощеною, і у той же час вона є підставою для прийняття конкретних рішень щодо зменшення ризику трансформації диспластичних змін у РШМ [15, 16].

Розвиток папіломавірусної і герпесвірусної інфекції тісно пов'язаний з імунним статусом інфікованого організму. Інфекції викликають імунodefіцит і знижують противірусний захист, сприяють персистенції вірусу папіломи людини і вірусу простого герпеса. Сучасні принципи ліку-



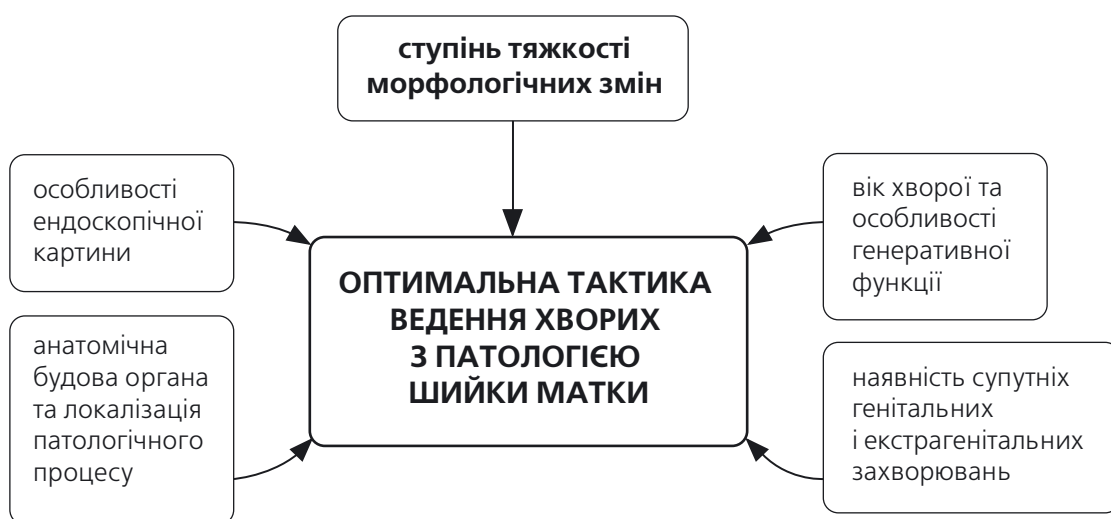
Комплексне обстеження хворих при діагностиці патології шийки матки [16]

вання папіломавірусної і герпесвірусної інфекцій геніталій обґрунтовані з урахуванням етіопатогенеза і клініки захворювань, терапевтичних властивостей лікарських засобів, методів локального впливу на вогнища інфекції. Недивлячись на різноманітність способів лікування генітального герпеса і генітального конділоматоза серйозну клінічну проблему представляє резистентність до терапії (від 30 до 70% випадків). Її рішення потребує пошуку нових патогенетично обґрунтованих методів протівірусної терапії [13, 28].

Мета лікування патології шийки матки — ліквідація патологічного процесу на шийці матки і тих змін в організмі, які сприяли його виникненню.

Принципами лікування є:

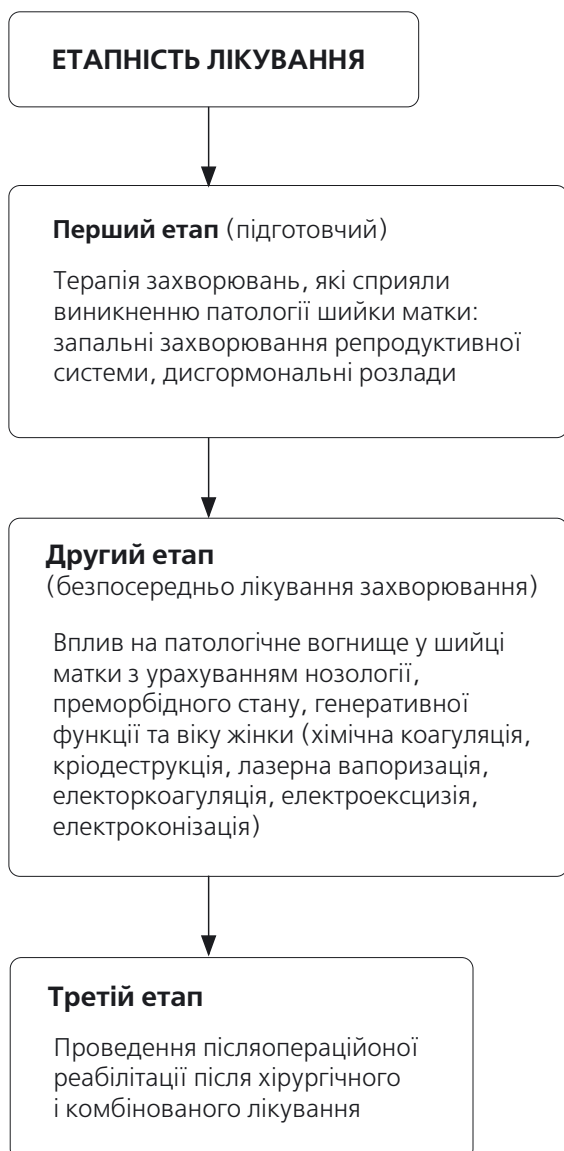
- 1) забезпечення безрецидивного виліковування;
- 2) використання органозберігаючих методів лікування у жінок репродуктивного віку.



Тактика лікування патології шийки матки [16]

РІВЕНЬ РАДИКАЛЬНОСТІ ЛІКУВАННЯ ВИЗНАЧАЄТЬСЯ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ ДИСПЛАЗІЇ.

Методи лікування захворювань шийки матки
1. Консервативні
2. Хірургічні: <ul style="list-style-type: none"> • локальна деструкція (діатермокоагуляція, кріодеструкція, лазерна деструкція); • радикальне оперативне втручання (ексцизія шийки матки, ампутація шийки матки, гістеректомія)
3. Комбіновані



У хворих на дисплазію метод лікування вибирають з урахуванням даних комплексного клініко-ендоскопічного, цитологічного, бактеріоскопічного, бактеріологічного та молекулярно-біологічного (ПЦР) досліджень вмісту цервікального каналу і морфологічного дослідження матеріалу цілеспрямованої біопсії в співставленні з показниками гормонального фону.

Протизапальна терапія.

Цілеспрямована антибактеріальна, антимікотична, противірусна, антисептична терапія призначається до нормалізації біоценозу піхви.

Корекція мікрофлори піхви проводиться біологічними препаратами з живих біфідо- (біфі-форм, біоспорін) та лактобактерій (йогурт, лінекс, вагілак).

Корекція призначається трьома курсами по 7-8 днів з інтервалами між ними 10-12 днів з урахуванням ступеня дисбіотичних порушень.

Гормональна терапія.

У разі виявлення патології дисгормонального характеру показано використання оральних контрацептивів. Гормональна контрацепція проводиться протягом 3-6 міс. При супутніх гормонозалежних гінекологічних захворюваннях (ендометріоз, лейоміома матки) лікування проводиться відповідно нозологічним формам.

ЕЛЕКТРОКОАГУЛЯЦІЯ.

Процедура виконується амбулаторно. Знеболення місцеве.

Електрокоагуляція проводиться до утворення білого струпу у першу фазу менструального циклу, після чого протягом місяця рекомендується утримуватись від статевих відношень. Для поліпшення процесів репарації у цей період призначають метилурацилові свічки.

Показання:

- доброякісні фонові процеси без вираженої деформації та гіпертрофії шийки матки.

Противпоказання:

- гострі та підгострі запальні процеси жіночих статевих органів;
- загострення хронічного запалення;
- активний генітальний туберкульоз;
- ациклічні кров'янисті виділення із статевих шляхів;
- доброякісні фонові процеси в поєднанні з вираженою деформацією та гіпертрофією шийки матки, особливо у віці старше 40 років.

Перший контрольний огляд (кольпоскопія, цитологічне дослідження, бактеріоскопія) проводять після наступної менструації. Другий контрольний огляд здійснюють через 3 місяця від моменту коагуляції.

Одужання констатують по даним кольпоскопії, цитології і нормалізації піхвової флори.

Тривалість диспансерізації складає 3 місяця після повного клінічного одужання.

ЕЛЕКТРОЕКСЦИЗІЯ.

Анестезія парацервікальна 1-2% розчином лідокаїну.

Показання:

- 1) поєднання доброякісного і (або) передракового процесів на шийці матки з її гіпертрофією та деформацією;
- 2) наявність дисплазії у хворих, яким раніше проводилася деструкція шийки матки що

викликала зміщення зони трансформації у цервікальний канал, або це зміщення обумовлено віком хворої (після 40 років);

- 3) при рецидивах дисплазій після електрокоагуляції, кріодеструкції лазерної вапорізації;
- 4) при інтрацервікальній локалізації дисплазії;
- 5) при тяжкій формі дисплазії.

Протипоказання:

- запальні процеси жіночих статевих органів;
- наявність уражень шийки матки, що переходять на піхвові склепіння та стінки піхви;
- велика посттравматична деформація шийки матки, яка переходить на склепіння піхви;
- важкі соматичні захворювання.

КРІОДЕСТРУКЦІЯ.

Показання:

- доброякісні та передракові патологічні процеси.

Протипоказання:

- запальні захворювання жіночих статевих органів;
- пухлини жіночих статевих органів з підозрою на малігнізацію.
- тяжкі соматичні захворювання в стадії декомпенсації.

ЛАЗЕРНА ВАПОРИЗАЦІЯ.

Показання:

- доброякісні та передракові патологічні процеси з локалізацією на піхвовій частині шийки матки.

Протипоказання:

- запальні захворювання жіночих статевих органів,
- пухлини жіночих статевих органів з підозрою на малігнізацію,
- тяжкі соматичні захворювання в стадії декомпенсації.

ГІСТЕРЕКТОМІЯ.

Показання:

- CIN III з локалізацією у цервікальному каналі;
- технічна неможливість проведення електроексцизії у зв'язку з анатомічними особливостями;
- поєднання з міомою матки або пухлинами яєчників;
- рецидиви після кріотерапії або лазерної терапії.

При розповсюдженні процесу на склепіння піхви показана екстирпація матки з верхньою третиною піхви.

Диспансерне спостереження після лікування доброякісних процесів проводиться протягом 2 місяців, при цьому рекомендується статевий режим та використання місцево метилурацилових свічок. Після лікування дисплазій диспансерне спостереження продовжується до 2-х років.

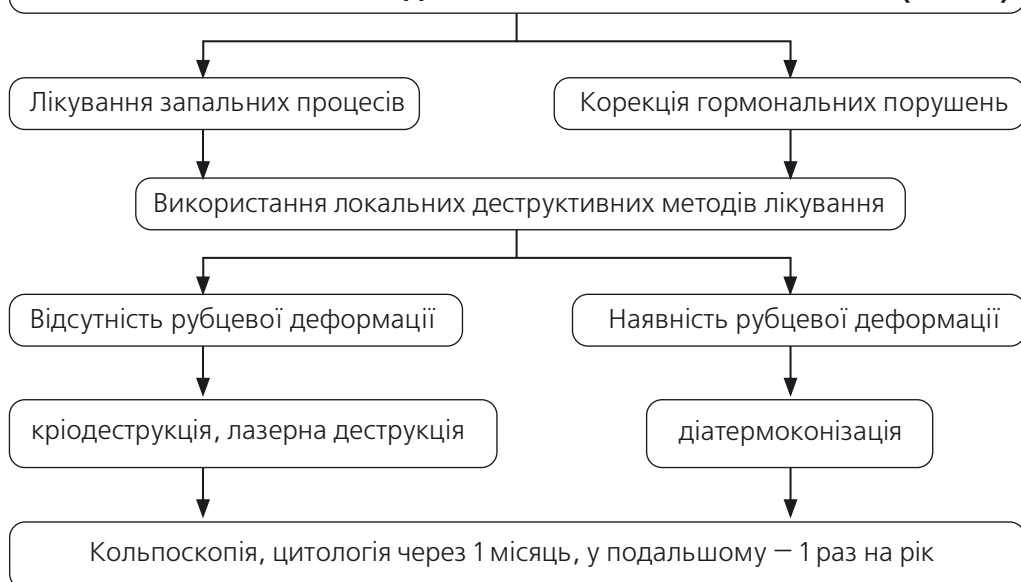
У разі папіломавірусної інфекції використовують препарати інтерферону.

В останні роки для лікування генітальної папіломавірусної і герпесвірусної інфекцій знайшли широке використання препарати α -, β -, γ -інтерферону, що мають протівірусну, імуномодулюючу і антипроліферативну дію [Гомберг М. А. і соавт., 1998; Gross G. et al., 1998; Syed T. A. et al., 1998; Perry C. M. et al., 1999; Petersen C. S. et al., 1999; Самгин М. А. і соавт., 2002; Прилепская В. Н. і соавт., 2003]. Представляють зацікавленість також індуктори ендогенного інтерферона, що володіють рядом переваг перед препаратами інтерферону [Гомберг М. А. і соавт., 1998; Ершов Ф. И. і соавт., 2005].

У разі папіломавірусної та герпесвірусної інфекцій геніталій препарати інтерферону (віферон, генферон) підвищують вміст α -інтерферону в крові пацієнтів, але мають низьку імуномодулюючу активність; індуктори інтерферону виявляють виражену імуномодулюючу дію, стимулюють вироблення α -, β -, γ -інтерферону, відновлюють баланс прозапальних (інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлин- α) та протизапальних (інтерлейкін-10) цитокінів [28].

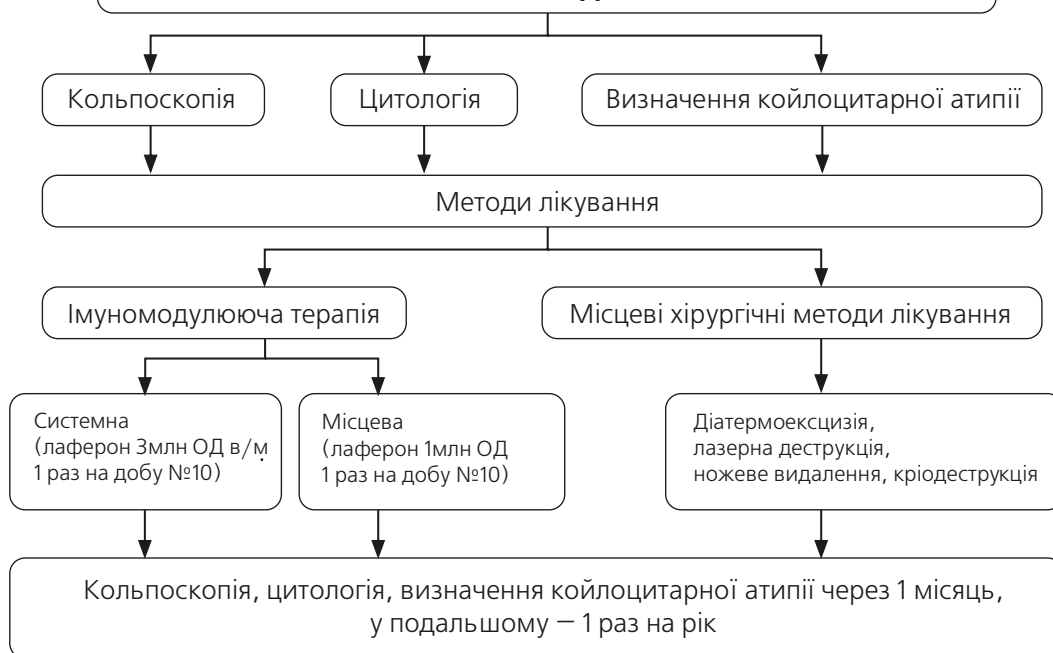


ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ДИСПЛАЗІЇ ЕПІТЕЛІЯ ШИЙКИ МАТКИ (CIN I-II)

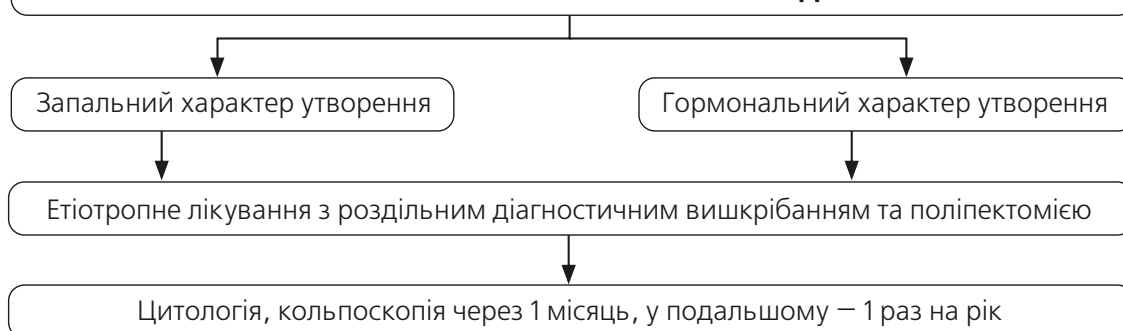


CIN III підлягає нагляду в онкологічних диспансерах та лікарнях

ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ КОНДИЛОМАХ ШИЙКИ МАТКИ



ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ПОЛІПАХ ШИЙКИ МАТКИ З ДИСПЛАЗІЄЮ ЕПІТЕЛІЯ



Класифікація імуномодуляторів по походженню (розроблена Р.М. Хайтовим, Б.В. Пінегіним)

- I. Екзогенного походження
 1. Мікробні:
 - бактеріальні;
 - грибові;
 2. Рослинні.
- II. Ендогенного походження
 1. Імунорегуляторні пептиди;
 - природні;
 - хімічно синтезовані.
 2. Цитокіни:
 - інтерлейкіни;
 - інтерферони (природні, рекомбінантні);
 - індуктори інтерферонів (синтетичні, природні);
 - інші препарати.
- III. Хімічно чисті і синтезовані
 1. Речовини, отримані за допомогою направлено-го хімічного синтезу,
 2. Аналоги імуномодуляторів ендогенного походження.

В теперешній час для лікування папілломавірусної інфекції і патологічних змін в епітелії в результаті її дії застосовують різні по складу цитокіни. Для лікування важких форм дисплазії та початкових ракових процесів використовують інтерферони, а для лікування слабких диспластичних процесів в епітелії при ураженні ВПЛ – індуктори інтерферонів [9, 13, 23].

При аналізі результатів лікування ВПЛ і ВПГ генітальними препаратами ІФН і індукторами ІФН виділяють небажані ефекти, що пов'язані з їх фармакологічною дією (головокружіння, слабкість, підвищення температури тіла, лихоманка), і обумовлені особливостями шляхів введення (печія, біль в епігастрії, нудота, розлади стільця, свербіж в анусі). Йодантипирин і аміксин викликають подразнення верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (8-18% випадків) в зв'язку з прийомом цих лікарських засобів всередину; віферон і генферон викликають розлади стільця (10-20%) і свербіж в анусі (20-60% випадків) при ректальному введенні супозиторіїв, в 8-30% випадків, особливо при аритмічному перебігу ГВІ, викликають гіпертермічну реакцію до 37,5°C [28].

Фізіохірургічні методи лікування фонової і передракової патології шийки матки.

Високий рівень захворюваності на передракові процеси, а також удвічі збільшена захворюваність на рак шийки матки у вагітних (дані Канцерреєстру від 2007 р.) зумовлюють необхідність розробки ефективних методів лікування дисплазії епітелію шийки матки у вагітних і жінок фертильного віку.

В комплексному лікуванні патології шийки матки, крім етіопатогенетичного компонента, значну роль відіграють фізіохірургічні методи, які направлені на видалення вогнища. Вибір метода визначається особливостями морфологічної будови патологічного процесу, локалізацією, розмірами вогнища, архітектонікою шийки матки, віком, менструальною і репродуктивною функцією пацієнтки.

Фізіохірургічні методи використовуються після етіопатогенетичного лікування, направлено на санацію цервіковагінального біотопа. Позитивний результат санації сприяє виліковуванню деяких форм доброякісних і пере-

дракових процесів в 17-39%. Значний відсоток рецидивів і незадовільних результатів консервативного етіопатогенетичного лікування патології шийки матки обумовлюють ризик для життя жінки, а у вагітних – для дитини.

Одною з причин незадовільних результатів етіотропного лікування дисплазій є локалізація інфекційних агентів в базальних шарах епітелію шийки матки. Саме тому запропоновано і широко використовують у невагітних жінок фізіохірургічні методи лікування дисплазій епітелію шийки матки [17,26].

Найперше із фізіохірургічних методів лікування було запропоновано електрокоагуляцію, але результати віддаленого спостереження довели її неефективність: у 50-60% жінок спостерігалися рецидиви дисплазії; описано також прогресування малігнізації. Радикальним було визнано метод електроконізації (резекції) [16], за якого за допомогою парусоподібного електрода – ножа Реймса-Роговенко (та інших модифікацій) під впливом електричного струму потужністю 35-60 Вт висікають частину шийки матки з розташованим на ній вогнищем дисплазії. Ефективність електроконізації з попередньою етіопатогенетичною терапією висока – 92-98% [26]. Однак під час електроконізації порушуються анатомічна будова шийки матки і функція зовнішнього вічка, що негативно впливає на дітородну функцію, то-му цей метод є небажаним у жінок фертильного віку [16, 25].

Високоєфективним в плані лікування передракових процесів шийки матки у невагітних жінок є метод лазерної деструкції і лазерної конізації [16]. Уперше СО₂-лазерна вапоризація була проведена Дорсі в 1979 р. та Джорданом і Коллінсом у 1985 р. У 80-х роках ХХ ст. лазерне лікування дисплазії було одним з найпопулярніших методів у розвинутих країнах. Далі цей метод стали використовувати рідко, оскільки технічне обладнання дуже дороге, а також тому, що лазерне лікування часто необхідно проводити в операційних умовах з використанням загальної анестезії.

Для вапоризації тканин можливо брати низькоінтенсивні промені, однак основний побічний ефект за такого виду лікування – це перегрів і опік тканин. Після вапоризації не залишається тканинного матеріалу для гістологічного дослідження. Позитивна сторона коагуляційного ефекту лазера використовується для спинення кровотечі під час процедури.

Для променів високої інтенсивності схожа на дію гострого ножа-скальпеля і використовується для лазерної конізації шийки матки, до того ж супроводжується меншою кровотечею, ніж у разі проведення холодово-ножової конізації. Потрібна хороша іммобілізація жінки для попередження серйозних пошкоджень сусідніх тканин, тому процедуру рекомендують проводити під загальним короткочасним наркозом.

При цьому виді лазерного лікування зберігаються зони висічених тканин, які можуть бути гістологічно досліджені. Жінки можуть відчувати більше болю за лазерної вапоризації, ніж за холодової деструкції шийки матки. Легка кровотеча може виникнути на 4-10-й день післяопераційного періоду.

Електричне та лазерне випромінювання призводить до зниження показників еластичних властивостей шийки матки, що є прогностично несприятливим для перебігу наступних вагітностей та пологів і супроводжується зростанням кількості дистоній шийки матки та кесаревих розтинів. Тому метод електроконізації доцільно використовувати в жінок фертильного віку як виключення – у разі



гіпертрофії шийки матки з наявністю значних розривів, рубців і виворотів [26].

Виправдано поширеним у лікуванні ДЕШМ є метод кріодеструкції. Кріодеструкція базується на ефекті кристалізації води в тканинах: кристали руйнують клітинні структури, біологічні мембрани та ліпопротеїнові комплекси. Але при цьому не відбувається дегенерація білків і нуклеїнових кислот, не порушуються еластичні властивості тканин шийки матки, не настає склерозування сполучної тканини, не деформується шийка матки, таким чином, не порушується процес розкриття шийки матки під час наступних пологів [16, 26]. Кріотерапія справляє позитивний вплив і на секрецію релізінг-факторів та гонадотропінів гіпоталамусом і гіпофізом, що проявляється корекцією менструальної функції. Стимуляція імунної реактивності після низькотемпературного впливу зумовлює загальнооздоровчий ефект кріотерапії [16]. Для проведення кріогенного лікування патології шийки матки використовують кріоапарати замкнутого і відкритого типів з аплікаторами різної конструкції [26].

Кріодеструкцію в разі дисплазії епітелію шийки матки виконують лише після результату гістологічного дослідження біопсату, визначення та лікування інфекції цервіковагінального біотопу. Для досягнення необхідного ефекту під час лікування враховують ступінь дисплазії, площу і локалізацію процесу, вибирають аплікатор відповідної форми (розмірів і температурний режим). Так, при лікуванні фонових процесів і дисплазії легкого ступеня (CIN I) необхідна глибина деструкції 2-3 мм, тому температура наконечника мусить бути -70°C ; у разі дисплазії епітелію шийки матки середнього ступеня (CIN II) — $80-90^{\circ}\text{C}$, а за тяжкого ступеня (деструкція на глибину 6-8 мм) необхідна температура — $90-100^{\circ}\text{C}$. Експозиція кріогенного впливу продовжується до утворення зони замороження латеральніше межі вогнища дисплазії на 5 мм.

Класична процедура кріодеструкції безболісна, продовжується 3-8 хв.

Після кріодеструкції у невагітних жінок ускладнень не спостерігається. У зоні деструкції формується струп, який відторгається на 18-20-й день, а на 45-60-й день настає повна епітелізація і на відміну від електро- і лазерної деструкції, не утворюються рубці; шийка матки залишається еластичною і не спричинює ускладнень під час наступних вагітностей і пологів. Ефективність кріодеструкції в разі лікування фонових і передракових процесів становить 96-98%.

Що стосується лікування дисплазії епітелію шийки матки у вагітних, то більшість авторів рекомендують під час вагітності використовувати лише консервативні етіопатогенетичні методи лікування, спрямовані на ліквідацію інфекційних агентів, які сприяли розвитку дисплазії, та на корекцію порушень імунного статусу.

У разі неефективного лікування та рецидивів дисплазії епітелію шийки матки більшість авторів вважають за доцільне під час вагітності проводити лише ретельне спостереження з використанням кольпоскопії, цитології і за необхідності прицільної біопсії; фізіохірургічні методи використовують лише через 8-10 тиж. після пологів.

Така тактика ускладнюється наступними негативними процесами: у диспластичному епітелії під час вагітності з'являється велика кількість проліферуючих клітин з порушенням диференціації і атипією. Останнє спонукає до активації вірусу папіломи людини (ВПЛ). Слизова оболонка цервікального каналу гіпертрофується за рахунок збільшення в розмірах клітин циліндричного епіте-

лю і посилення в них процесів утворення слизу. За рахунок гіперплазії ре-зервних субциліндричних клітин утворюються поліпоподібні вирости в цервікальному каналі. У стромі шийки матки спостерігається деструкція колагенових волокон, утворюються нові кровоносні судини, що призводить до появи децидуальних поліпів, які часто некротизуються, кровоточать, що зумовлює прогресування інфекції і ускладнення вагітності [8, 16, 26].

Тому, в дослідників з цієї проблеми виникла ідея використовувати у вагітних методи фізіохірургічного лікування дисплазії епітелію шийки матки. У літературі опубліковані лише поодинокі роботи авторів, які проводили вагітним кріодеструкцію або електроконізацію шийки матки [16, 22, 26]. Така тактика лікування у вагітних у більшості випадків закінчується ускладненнями: викиднями та кровотечею.

Негативно впливає також і метод лазерної деструкції. Як показали дослідження, під впливом лазерного випромінювання знижуються показники епітелізації шийки матки [26].

Застосування фізіохірургічних методів лікування патології шийки матки необхідно проводити з урахуванням анатомо-морфологічної структури шийки матки, віку пацієнтки та її репродуктивної функції. Радіодеепітелізація — метод радіохвильового висічення вогнища атипичного епітелію разом з базальною мембраною і підлягаючою сполучною тканиною шийки матки, що дозволяє провести ретельне гістологічне дослідження, не порушує морфофункціональні особливості шийки матки. У невагітних жінок фертильного віку з дисплазією епітелію на тлі недеформованої шийки матки радіохвильова деепітелізація дозволяє зберегти архітектоніку і функцію шийки матки, на тлі помірно деформованої шийки матки краще проводити кріодеструкцію з урахуванням ступеня дисплазії: у разі CIN-I рекомендується температурний режим « -70°C »; у разі CIN-II « -80°C , -90°C ». Лазерну деструкцію потрібно використовувати у разі дисплазії епітелію шийки матки у жінок з вирішеною проблемою дитинородження після попереднього гістологічного дослідження матеріала ціленаправленої біопсії і вишкрібання цервікального каналу. У невагітних жінок з дисплазією епітелію на тлі вираженої рубцевої деформації шийки матки, незалежно від віку, необхідно проводити електро- або лазерну конізацію. У жінок в менопаузі у разі дисплазії епітелію шийки матки незалежно від форми шийки матки необхідно проводити електро- або лазерну конізацію, що обумовлюється можливістю малігнізації в зоні стику епітеліїв в цервікальному каналі [16, 26].

МОЖЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ РШМ ШЛЯХОМ ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ВПЛ.

Для профілактики прогресування ВПЛ необхідно створити умови для утворення в організмі людини специфічних довготривало циркулюючих антитіл проти ВПЛ, що можливо тільки у випадку вакцинації.

Первинна профілактика РШМ заключається в проведенні заходів по відношенні до осіб, які не мають ознак захворювання, з метою попередження його розвитку в подальшому. Класичним прикладом первинної профілактики РШМ є вакцинація дівчаток-підлітків до початку статевого життя.

Вторинна профілактика РШМ заключається в ранньому виявленні і лікуванні жінок, які мають передракові зміни на шийці матки з метою попередження, в подальшому, розвитку інвазивного раку.

Третинна профілактика РШМ представляє собою комплексне чи комбіноване лікування, що включає оперативне втручання в поєднанні з променевою і хіміотерапією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии // Под ред. Е. В. Коханевич. – М.: «Триада-Х», 2006. – 480 с.
2. Башмакова М. А. Папилломавирусная инфекция / М. А. Башмакова, А. М. Савичева. – М.: Мед. Книга, 2002. – 32 с.
3. Бебнева Т. Н., Прилепская В. Н., Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. – 2001. – Т.3, №3. – С. 77-81.
4. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант». 2002. – 542 с.
5. Бохман Я. В., Рыбин Е. П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. – СПб.: Нева-Люкс. -2001. –240 с.
6. Вакуленко Г. А., Щепотин И. П., Коханевич Е. В. Предухолевые заболевания шейки матки. // Мистецтво лікування. - №12. - 2004. - С10-117.
7. Вишневская Е. Е. Предухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. Минск: «Высшая школа», 2002. – 416 с.
8. Волошина Н. Н., Луценко Н. С., Пилипенко Э. В. Дифференцированные подходы к лечению дисплазий шейки матки // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – №1.
9. Воробйова Л. І., Лигирда Н. Ф. Роль противірусної терапії в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня // Здоровье женщины. – 2009. – №7(43) – С.125-128.
10. Гилязутдинова Э. Ш., Михайлова М. К. Онкогинекология. М.: «Медпресс-ниформ», 2002. –283 с.
11. Дубенский В. В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы) // Рос. жур. кож. и венер. бол. 2000, № 5.
12. Исакова Л. М., Ганина К. П., Иванова И. М. и др. Морфологические особенности папилломавирусной инфекции в эпителиальной ткани шейки матки в сопоставлении с данными молекулярно-биологической идентификации специфических последовательностей ДНК ВПЧ // Цитология и генетика. – 1998. – Т. 32, № 1.-С.55-65.
13. Карташов С. М., Белодед О. А. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции // Здоровье женщины. – 2009. – №7(43) – С.161-164.
14. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. – М.: Комп. График Групп, 2004. – С. 9-47.
15. Коханевич Е. В., Ганина К. П., Суменко В. В. Кольпоскопия. Атлас. К.: Вища школа. – 2004. – 6 с.
16. Коханевич Е. В. и соавт. Патология шейки и тела матки. // Руководство для врачей. – Нежин: Гидромакс, 2009. С.148-153.
17. Кустаров В. Н., Линде В. А. Патология шейки матки. – СПб.: Гиппократ, 2002. – с.144
18. Мазорчук Б. Ф., Болюх Б. А., Дністрянська А. П., Тарнопольська В. О., Лаврентюк В. С. Безпечність вакцинації з метою профілактики раку шийки матки // Здоровье женщины. – 2009. – №4(40) – С.37-38.
19. Минкина Г. Н., Манухин И. Б., Франк Г. А. Предрак шейки матки. – М.: Аэрографмедиа, 2001. – С. 117.
20. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. – М.: «МЕДпресс-информ», С. 2005. – 430.
21. Прилепская В. Н., Роговская С. И., Кондриков Н. И., Сухих Г. Т. Папилломавирусная инфекция : диагностика, лечение и профилактика // Пособие для врачей. М. 2006. С. 29
22. Пэтерсон Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии/ Эйко Э.Пэтерсон: Пер. С англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – с. 352
23. Роговская С. И., Прилепская В. Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. – 2008. – Т. 10, №1. – С. 4-7
24. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – Узд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
25. Русакевич П. С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. – Минск: Высшая школа, 2000. – с. 367
26. Суханова А. А. Фізіохірургічні методи в комплексному лікуванні дисплазії епітелію шийки матки у вагітних і невагітних жінок фертильного віку // Здоровье женщины. – 2009. – №4(40) – С.48-51
27. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение и профилактика): Методические рекомендации / Волошина Н. Н. – Запорожье, 2007. – 36 с.
28. Шперлинг Н. В. Терапевтическая эффективность и особенности действия препаратов интерферона и индукторов интерферона при вариантах течения вирусных урогенитальных инфекций Дисс. докт. мед. наук. Томск – 2009
29. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J Clin Pathol 2002; 55:244-65
30. Clonal history of papillomavirus-induced displasia in the female lower genital tract / S. Vinokurova, N. Wentzensen, J. Einenkell et al. // J. Natl. Cancer. Inst.– 2005. Vol. 97, № 24. – P. 1816-1821.
31. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical displasia / R.L.Bekkers, I.A. van der Avoort, W.J.Melchers et al. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 376-382.
32. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia // JAMA 2001;286:3106-14.
33. Sherman ME. Future directions in cervical pathology. In: Bosch FX, et al., editors. Future Directions in Epidemiologic and Preventive Research on Human Papillomaviruses and Cancer. JNCI Monographs № 31. Oxford: Oxford University Press 2003: 80-88.





Ліцензія АВ № 447607 від 12.02.2009 р. Свідоцтво про атестацію № ПТ-0275/06 від 28.07.2006 р.

СПЕЦІАЛЬНІ ПРОПОЗИЦІЇ ВІД МЛ «ДІЛА» ДЛЯ ГІНЕКОЛОГІВ:

ФДП №22 ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ І ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

(цитоморфологічне дослідження епітелію, цифрова мікрофотографія зразку, ВПЛ - комплекс, мікроскопія урогенітального мазку (ж), визначення рН вагінальних виділень)



ФДП №29 ДІАГНОСТИКА ВПЛ-ІНФЕКЦІЙ

(цитоморфологічне дослідження епітелію, ВПЛ - комплекс)

*знижка є дійсною тільки за умови замовлення цього комплексу. Знижка не розповсюджується на окремі дослідження, що входять до складу комплексу.

Україна, м. Київ, 01103, вул. проф. Підвисоцького, 6а
Консультативна служба для лікарів: (044) 331 21 31
Інформаційна служба: (044) 531 94 91
www.dila.com.ua

ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ФОНОВИХ ТА ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧИХ ЗОВНІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ.

Автори:

Воробйова Л. І., Ткачук Т. Є.

Національний інститут раку, м. Київ

Волинський ООД, м. Луцьк

ВСТУП

Рання діагностика злоякісних пухлин жіночих зовнішніх статевих органів залишається однією з найбільш актуальних та невирішених проблем клінічної онкології, у зв'язку з тим, що до 75% випадків їх виявляють у занедбаних стадіях.

За даними Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (FIGO), 5-річна виживаність хворих на рак вульви складає лише 47,3%. Разом з тим, візуальна карцинома, якою є рак вульви, може бути своєчасно діагностована у доклінічній інвазивній стадії, що дає можливість вилікувати майже 100% хворих.

Незадовільні результати лікування раку вульви обумовлені несвоєчасним його виявленням, що диктує необхідність удосконалення існуючих та розробки нових науково-обґрунтованих методів діагностики та профілактики раку.

Сучасні принципи діагностики злоякісних новоутворень вульви базуються на концепції, що біля 75% з них, проходять стадію дистрофії, вульварної інтраепітеліальної неоплазії – **VIN I, II, III** (дисплазії), передінвазивного, мікроінвазивного та інвазивного раку.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПАТОЛОГІЇ ВУЛЬВИ

Комітетом по термінологіям ISSVD при ВООЗ у 1989 р. прийнята класифікація патології вульви, якою користується широке коло науковців та практичних лікарів всього світу.

Класифікація захворювань вульви

- **Доброякісні епітеліальні захворювання шкіри та слизової оболонки**
 - Склеротичний лишай (раніше атрофічна дистрофія без атипії).
 - Плоскоклітинна гіперплазія – інакше не визначена (раніше гіперпластична дистрофія без атипії).
 - Інші дерматози.
- **Змішані доброякісні та злоякісні епітеліальні захворювання.**
 - Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія (раніше – дистрофія з атипією):
 - VIN I (слабка дисплазія)
 - VIN II (помірна дисплазія)
 - VIN III (тяжка дисплазія або мікроінвазивна карцинома).

- Неплоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія.
- Хвороба Педжета.
- **Неінвазивна меланома.**
- **Інвазивні пухлини.**

ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЇ ВУЛЬВИ

Діагностика патології вульви на всіх етапах її розвитку вимагає уважного вивчення анамнезу, скарг, даних об'єктивного, інструментального та лабораторного обстеження.

Анамнез найчастіше довготривалий, з наявністю психічних та черепно-мозкових травм, перенесеного вірусного гепатиту, захворювань нервової, ендокринної системи та гінекологічної патології.

Скарги пацієнток на початку хвороби зводяться до появи свербіння, печії, сухості, оніміння, і навіть порушення сечовипускання та дефекації. При прогресуванні захворювання приєднуються безсоння, депресія, порушення статевого життя, дратливість, відчуття безперспективності та відчаю, що може привести до суїцидних дій.

Об'єктивне гінекологічне обстеження включає огляд і пальпацію пахових лімфовузлів, зовнішніх статевих органів, піхви, вагінальної частини шийки матки, а також бімануальне вагінальне та ректовагінальне дослідження. Пальпаторно оцінюють стан периферичних лімфатичних вузлів, зокрема пахових та стегнових, при потребі досліджують їх за допомогою комп'ютерної томографії та пункції для подальшого цитологічного дослідження.

Особливості клініки дистрофій та вульварних інтраепітеліальних неоплазій залежать від супутньої гінекологічної патології, зокрема, приєднання мікотичної, трихомонадної, хламідійної, гарднерельозної та вірусної інфекції. Тому бактеріоскопічне дослідження вагінального, цервікального та уретрального вмісту має першочергове значення для виявлення причини захворювання та послідувочої корекції біоценозу піхви.

Бактеріоскопічне дослідження проводять методом забору виділень тонким шпателем з піхви, каналу шийки матки та сечівника. Матеріал наносять тонким шаром на предметні скельця, фіксують у розчині Май-Грюнвальда і фарбують за Романовським-Гімзою.

Виявлення вірусної інфекції проводять методом полімеразної ланцюгової реакції, або вивчають цитологічні ознаки вірусної дії на клітини (койлоцити, двоядерні клітини, кератиноцити, багатоядерні симпласти). Матеріал беруть під контролем кольпоскопа і наносять тонким шаром на предметні скельця. Фіксують 30 хвилин у суміші Никифорова, фарбують по Папаніколу у модифікації А.В. Руденко та Л.К. Куніці.

Лабораторні та інструментальні обстеження включають загальний аналіз крові та сечі, печінкові проби, визначення глюкози крові, флюорограму, електрокардіографію, УЗД, при необхідності цистоскопію, ректороманоскопію.

Гормональне обстеження пацієнтки включає визначення вмісту естрогенів, андрогенів, прогестерону, гормонів наднирникових та щитовидних залоз. Далеко не в усіх лікувальних закладах можна провести обстеження в такому обсязі, тому можливе застосування рутинних тестів функціональної діагностики: тесту арборизації, вимірювання базальної температури, кольпоцитологічного дослідження. Визначають цитогормональні індекси – каріопікнотичний, що характеризує естрогенне наси-

чення організму та еозинофільний, що вказує силу та тривалість естрогенного впливу.

Вульвоскопія, достовірність якої сягає 98,3%, дозволяє розрізнити:

1. нормальну слизову оболонку;
2. доброякісні гіпертрофічні, атрофічні та запальні зміни епітелію (вульвіт, справжня ерозія, кондилома);
3. атиповий епітелій (лейкоплакія, основа лейкоплакії, поля);
4. ранній рак.

У **пременопаузі та менопаузі** з'являються дистрофічні та атрофічні зміни в епітеліальних та сполучнотканних структурах і через шкірно-слизові оболонки простежується субепітеліальна судинна мережа (телеангіоектазія). Стоншений епітелій легко травмується і при вульвоскопії виявляються геморагії, справжні ерозії, а при приєднанні інфекції – явища вульвіта.

Вульвіт – запальний процес шкірно-слизових оболонок вульви, який характеризується появою набряку, значної гіперемії та розгалуження судин, які під впливом оцтової кислоти звужуються і деякий час не визначаються. Проба є диференціально-діагностичною, бо неправильної форми судини, що характерні для злоякісного процесу, на оцтову кислоту не реагують. При вульвіті слизові оболонки вкриті каламутним жовтуватим, або зеленуватим слизом.

Справжня ерозія – яскраво-червоний дефект сквамозного епітелію, іноді з загорнутими краями. Справжні ерозії виникають внаслідок механічного пошкодження, а при приєднанні інфекції мають запальний характер. Дно такої ерозії тьмяне, з зернистою поверхнею і набряком оточуючих тканин. Краї нечіткі, розмиті.

Кондилома має вигляд товстих пальцеподібних блідо-рожевих новоутворень з деревоподібною капілярною мережею, позитивно реагуючою на оцтову кислоту. На ранніх етапах розвитку кондиломи нагадують шорсткість з розширеними судинами у вигляді червоних цяткок.

Атиповий епітелій ендоскопічно виявляється при вульварних інтраепітеліальних неоплазіях (дисплазіях) – патологічних процесах при яких виражені гіперплазія, проліферація, порушення диференціровки, дозрівання та відторгнення епітеліальних клітин. Для VIN характерний мономорфізм вульвоскопічних тестів: незначно відрізняються формою та розмірами судинні й епітеліальні комплекси, які мають однаковий колір та рівень розташування.

Лейкоплакія характеризується змінами, які залежать від ступеня гіперкератозу і прогресують від непроліферуючої до проліферуючої форми, від вогнищевою до зливної.

Непроліферуюча лейкоплакія виглядає як білі, жовтуваті, або сірі плями з перламутровим полиском, різної форми, з чіткими, чи стерними краями, на рівні шкірно-слизових покривів вульви.

Проліферуюча лейкоплакія підвищується над поверхнею тканин, при відокремленні її від оточуючих тканин визначається основа лейкоплакії.

Основа лейкоплакії при розширеній вульвоскопії виглядає як темно-червоні цятки на обмеженому блідо-рожевому фоні, що підвищується над поверхнею шкірно-слизових покривів. Йоднегативні ділянки утворюють поля у вигляді багатокутників неправильної форми, що нагаду-



ють мозаїку. Отже, вульварна інтраепітеліальна неоплазія характеризується появою ділянок атипичного ороговілого епітелію, папілярної основи лейкоплакції, грубих полів з неправильним судинним малюнком.

Ендоскопічними ознаками **початкової малігнізації** є поліморфізм судинних та епітеліальних структур, біло-сірий, жовтуватий колір та скловидна прозорість тканини.

Вульвоскопія використовується для прицільного забору матеріалу для цитологічного та морфологічного досліджень.

Цитологічні дослідження є пріоритетними у програмі зниження захворюваності та покращення результатів діагностики патології жіночих зовнішніх статевих органів.

Для забору матеріалу для цитологічного дослідження запропоновано вульварний ніж (рац. проп. №558/94), який дозволяє отримати для досліджень життєздатні клітини глибоких шарів епітелію методом примусової експлоатації. Діагностична достовірність метода становить 86%.

Найінформативнішим методом діагностики на різних етапах перебігу патології вульви є **гістологічне дослідження**.

Матеріал для морфологічної верифікації діагнозу беруть ножевим способом під місцевим знеболенням (новокаїн, лідокаїн), фіксують у 10% розчині формаліну, після чого обробляють по загальноприйнятій схемі парафінових блоків на санному мікроскопі і виготовляють зрізи завтовшки 4-6 мк. Фарбують еозином-гематоксилином та за ван Гізеном.

Морфологічно при дистрофії епітелію вульви на фоні склероатрофічного процесу спостерігається проліферація, гіпер- та паракератоз. Виражені атрофічні зміни покривного сквамозного епітелію відбуваються паралельно зі склерозом та гіалінозом підепітеліальної проміжної тканини, у базальному шарі може накопичуватися пігмент. Колагенові волокна гомогенізуються, еластичні зникають, розвивається склероз, гіалінова дегенерація, гіаліноз судин. Отже, морфологічним субстратом дистрофії є чергування змін у тканинах, що проявляються атрофією, акантозом, гіпер-, дис-, паракератозом і склерозом підепітеліального шару.

Чинниками ризику щодо раку вульви за наявності у хворої гіпертрофічної, або атрофічної дистрофії є помірна або тяжка дисплазія епітелію і лімфоїдна інфільтрація підепітеліального шару. При цьому вдвічі підвищується імовірність захворювання на рак. Залежно від ступеня клітинної атипії розрізняють слабку (VIN I), помірну (VIN II), та тяжку (VIN III), дисплазії. VIN I – характеризується гіперплазією базальних і парабазальних клітин, клітинним і ядерним поліморфізмом, мітотичною активністю у глибоких шарах сквамозного епітелію. При VIN II зміни охоплюють 1/2 – 2/3 товщі епітеліального пласта, в той час як нормальна стратифікація вищележачих шарів зберігається. При VIN III патологічними змінами охоплюється весь епітеліальний пласт.

ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ВУЛЬВИ

Лікування фонічних та передракових захворювань вульви – найважливіша, найбільш дійова міра попередження раку цієї локалізації. Провідним патогенетичним фактором виникнення фонічних, передракових захворювань та раку жіночих зовнішніх статевих органів є вірусне інфікування. Разом з тим важливе значення має порушення функції гіпоталамічних центрів, гіпоестрогенія, ураження печінки, патологія щитовидної залози. Визначення провідного патогенетичного фактора дає можливість спланувати адекватне лікування.

При наявності вірусного інфікування обов'язкова диференціація вірусу папіломи людини (ВПЛ) та вірусу простого герпеса (ВПГ). При виявленні вірусної інфекції до комплексного лікування включають протівірусну терапію системно та локально: у разі ВПЛ – інтерферони (лаферон, реаферон, інтрон А, реальдерон), у разі ВПГ – поєднують інтерферонотерапію з препаратами ацикловіру (зовіракс, віролекс, лівір, вальтрекс, герпевір).

Зовіракс застосовують по 500 мг три рази на добу в/в крапельно, готуючи ex tempore на ізотонічному розчині натрію хлориду 400 мл і вводять повільно протягом однієї години. Одночасно призначають зовіракс у вигляді мазі – 1% та 2%, яку наносять на уражені ділянки вульви три рази на добу.

Лаферон вводять в/м у дозі 3 000 000 МО протягом 10 днів. Лаферон для в/м введення розводять водою для ін'єкцій 1 мл. води в одну ампулу препарату незалежно від того містить вона 1 000 000 МО, чи 3 000 000 МО. Одночасно застосовують препарат локально у дозі 1 000 000 МО лаферону на 3-4 см емульсії ЛА-КОС один раз на добу. При лікуванні лафероном імунопрепарати не призначають, враховуючи його імуномодельючу здатність.

Після нанесення мазі, або емульсії на вульву доцільно 30-40 хвилин перебувати у лежачому положенні для кращого всмоктування препаратів у тканини, що сприяє якнайшвидшому переходу діючих речовин у вогнище ураження.

При наявності ерозій епітелію слід застосовувати місцево пантенол, який наносять на уражені ділянки 4-6 раз на добу зрошуючи препарат з відстані 10 см. Препарат легко всмоктується, ерозії швидко епітелізуються, а запальний процес зникає за 2-3 дні.

Враховуючи, що при бактеріоскопічному дослідженні вагінального вмісту у 36-42% пацієнток виявляють дріжджові гриби, хламідії, гарднерели, трихомонади, необхідно проводити адекватне лікування супутньої інфекції та здійснювати корекцію біоценозу вагіни.

Переважає більшість жінок з фонічними, передраковими захворюваннями та раком вульви не ведуть активного статевого життя. Понад 60% пацієнток перебувають у віковій групі понад 50 років і уникають статевого життя внаслідок дискомфорту, викликаного хворобою зовнішніх статевих органів (свербіння, печія, сухість вульви, болі при статевому акті та сечовипусканні, внаслідок атрофії та звужування входу у вагіну та уретру). Незважаючи на це, обстеження та лікування необхідно проводити обом партнерам, а на період лікування та протягом 6 місяців після нього слід рекомендувати бар'єрну контрацепцію за допомогою презерватива.

Для оцінки результатів проводять динамічний клінічний, вульвоскопічний та цитологічний моніторинг.

Патогенетична терапія діенцефального (гіпоталамічного) синдрому полягає у регуляції мотиваційного середовища та поведінки у вигляді організації рухливого режиму, прийому їжі та води. Хворим призначають психотропні препарати – антидепресанти, транквілізатори, нейролептики, які компенсують психовегетативні та нормалізують нейроендокринні порушення.

Для покращення мозкового кровообігу призначають (доза у грамах): цинаризин 0,025-3 рази на добу, вінкапав 0,01-2 рази на добу; кавінтон 0,005-3 рази на добу. Курс лікування триває протягом двох місяців.

Лікування хворих з гіпоестрогенією проводять в залежності від причини її виникнення. Хворим, у яких перед-

часно виникла менопауза, але вони мають матку та яєчники проводять гормональну циклічну терапію естрогенами та прогестероном на фоні седативної та вітамінотерапії. Це відновлює менструальну функцію і сприяє повному зникненню лейкоплакличних нашарувань.

Хворим, які перенесли хірургічну кастрацію до 45 років призначають заміну гормонотерапію трьохфазними гормональними препаратами: тризістон, триквілар, трирегол (по 1 др. протягом 21 дня, після чого – 7-денна перерва) Курс лікування 6 місяців.

Після 45 років пацієнткам призначають «Цикло-Прогінова» протягом 21 дня, з перервою 7 днів. Після трьох місяців лікування, зменшують дозу – до 1 драже через день. Курс лікування становить 6-9 місяців. Крім того призначають мазеві апплікації з фолікуліном та сінестролом (15-20 на курс).

При порушенні функції печінки призначають діету № 5, препарати, які покращують обмін печінкових клітин: полівітаміни, кокарбоксілазу, ліпоєву кислоту, сірепар, гепатопротектори (сілібор, ЛІВ-52, карсіл) й жовчогінні речовини і трави.

Для корекції функції щитовидної залози призначають стимулюючі або пригнічуючі функцію залози препарати. Для стимуляції – тіреодин по 0,05-0,1 г. після їжі 2-3 рази. Для пригнічення функції – мерказоліл по 0,005 2-4 рази в день після їжі до зникнення тіреотоксичних явищ, після чого протягом кількох місяців – підтримуючі дози по 0,0025-0,005 на добу, а потім 2-3 рази на тиждень до досягнення стійкого терапевтичного ефекту. Під час лікування проводять УЗД- контроль та визначають концентрацію гормонів щитовидної залози. Лікування узгоджують з лікарем – ендокринологом.

При локальній проліферуючій лейкоплакції, VIN II, VIN III патогенетичне лікування доповнюють кріохірургічним методом. Термін циклу лікування триває 1-2 хвилини. Цикли нагрівання та охолодження повторюють 2-3 рази. Фаза розморожування – 15-20 хв. Кріодія у середній та нижній третинах вульви здійснюється без знеболення, у верхній третині вульви і особливо у ділянці клітора потрібно загальне або місцеве (0,25-0,5% розчин новокаїну, 1-2% розчин лідокаїну) знеболення. У післяопераційному періоді призначають асептичні салфетки, після відторгнення некротичних тканин – мазеві апплікації.

При неефективності консервативної терапії застосовується хірургічне лікування. Проста вульвектомія виконується при проліферуючій лейкоплакції, консервативна терапія, якої неефективна; морфологічно верифікованій вульварній інтраепітеліальній неоплазії, яка рецидивує після кріодеструкції; передінвазивній карциномі вульви.

При поєднанні дії патогенетичних факторів всі вони враховуються при призначенні індивідуалізованого лікування.

Поряд зі специфічним лікуванням пацієнткам слід проводити адекватну психотерапію, раціональний режим праці та відпочинку, дієтичний режим (молочно-рослинне вітамінізоване харчування, виключення з раціону копченостей, алкоголю, прянощів, міцних чаю і кави). Для гігієнічного туалету використовують настої та відвари трав – календули, звіробою, ромашки, череди.

На перших етапах лікування для зменшення свербіння, короткотерміново, можливо застосовувати: 5% та 10% анестезинову мазь, 5% новокаїнову мазь, а також стероїди – флуцидар, сіналар, лаккортен.

Етіопатогенетичне лікування патології жіночих зовнішніх статевих органів дозволяє перервати патогенетич-

ний ланцюг переходу фонових захворювань у дисплазії, а останніх у початкові форми раку.

ПРОФІЛАКТИКА РАКУ ВУЛЬВИ

Первинна профілактика раку ґрунтується на знанні етіології захворювання та усуненні канцерогенних впливів на організм. Навряд чи цей напрямок буде реалізовано у близькому майбутньому. Реальніше здійснювати вторинну профілактику, яка базується на своєчасному виявленні та адекватному лікуванні фонових процесів, передракових захворювань (дисплазій) та передінвазивного раку.

Діагностика та профілактика раку вульви визначається доступністю візуальної локалізації, можливістю проведення ендоскопічного дослідження (вульвоскопія), цитологічної та гістологічної верифікації.

Особливості клінічного перебігу злоякісних новоутворень вульви підтверджують реальні можливості його попередження. Перетворення нормального епітелію вульви у диспластичний, а потім виникнення на фоні дисплазії епітелію раку вульви вимірюється роками.

Диспансеризація – найбільш ефективний метод надання допомоги хворим з патологією вульви, оскільки лише диспансерне спостереження забезпечує вчасне здійснення лікувально-профілактичних міроприємств.

Діагностика раку вульви має здійснюватися у межах загальної диспансеризації жіночого населення України і проводиться у два етапи.

На першому етапі у гінекологічних кабінетах жіночих консультацій та поліклінік міських і центральних районних лікарень, оглядових кабінетах поліклінік та медико-санітарних частин, фельдшерсько-акушерських пунктах збирають анамнез, вивчають скарги і проводять об'єктивне гінекологічне дослідження з оглядом та пальпацією вульви, піхви, шийки і тіла матки та придатків з обов'язковою клінічною оцінкою стану лімфатичних вузлів (пахових, стегнових, здухвинних) та цитологічним дослідженням поверхневих шарів епітелію вульви методом примусової експлозіції клітин.

При виявленні дистрофії, дисплазії епітелію, інтраепітеліального або інвазивного раку хвору направляють в онкодиспансер, де проводять другий етап комплексного поглибленого обстеження – амбулаторно, або стаціонарно.

Обстеження на другому етапі включає: лабораторні методи, бактеріоскопічне дослідження вагінальних, уретральних та цервікальних виділень, вивчення неврологічного та ендокринологічного статусу, дослідження функції печінки, гормонограми, або застосування рутинних гормональних тестів, ендоскопічне (вульвоскопія), цитологічне та гістологічне обстеження, виявлення вірусного інфікування.

Комплексне поглиблене обстеження дозволяє діагностувати патологію вульви на всіх етапах її перебігу, а адекватна терапія фонових процесів попереджує розвиток дисплазії та раку.

Пацієнтки з фоновими та передраковими захворюваннями вульви підлягають регулярному спостереженню, на них заповнюють «Контрольну карту хворої, що перебуває на диспансерному обліку» (форма № 30).

Хворі на дисплазію вульви різного ступеню належать до клінічної групи ІБ і спостерігаються в обласних онкологічних диспансерах. Контрольний огляд хворих у онкогінеколога проводять один раз у три місяці з обов'язковою вульвоскопією та цитологічним, а, при необхідності, і гістологічним дослідженням.



Ефективність профоглядів у значній мірі підвищується при формуванні груп підвищеного ризику, куда відносять хворих з дистрофіями епітелія вульви та вірусним інфікуванням, перенесеними черепно-мозковими травмами, нейроінфекцією, інсультами, порушеннями мозкового кровообігу, вузловатим зобом та гіперплазією щитовидної залози, патологією печінки з функційними порушеннями, гіпофункцією яєчників, або їх відсутністю після хірургічної кастрації. Виділення груп підвищеного ризику значно звужує коло жінок, які підлягають диспансерному спостереженню, а під час профоглядів, збільшує кількість виявленої передракової патології і початкових форм раку вульви.

Запропонована система діагностики дозволяє виявити патологію вульви на будь-якому етапі її перебігу (дистрофії, дисплазії, перед-, мікро- та інвазивного раку), а

своєчасно проведене адекватне лікування перериває ланцюг подальшого розвитку зляклого процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Таджикибаева Ю., Нейштадт Э.Л., Чукасева Г.Т. Рак вульвы. — Ташкент.: Изд-во мед. лит-ры им. Абу Али ибн Сино, 1996. — 184 с.

2. Воробйова Л.І., Ткачук Т.Є., Поліщук Л.З. Оптимізація ранньої діагностики передраку та раку вульви / ПАГ. — 1999. — №3. — С. 114-117.

3. Ткачук Т.Е. Пути повышения эффективности лечения фоновых и передраковых заболеваний вульвы // Мат. НПК «Сучасний підхід до діагностики і лікування генітального раку у жінок». — 1997.— С.75-76.

НЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ (ДИСТРОФИИ) ЭПИТЕЛИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ВУЛЬВЫ

Турчак А. В., Национальный институт рака МОЗ Украины

Воробйова Л. І., Национальный институт рака МОЗ Украины

Вульва — слизисто-кожный орган, который представлен лобковым бугром, большими и малыми половыми губами, клитором, задней спайкой и преддверием влагалища.

Гинекологам чаще всего приходится сталкиваться с воспалительными процессами — вульвитами и вульвовагинитами, которые обусловлены как специфической, так и неспецифической инфекцией. Такие заболевания достаточно легко диагностируются и лечатся.

У женщин старше 45 лет кроме зуда, боли и воспалительной реакции наиболее часто имеются так называемые «белые» и «красные» поражения ткани вульвы.

Для обозначения белых поражений вульвы ранее использовались термины крауроз и лейкоплакия вульвы. Однако эти термины не определяют специфической патологической сущности заболеваний их вызывающих, поэтому в настоящее время в литературе они используются все реже.



Классификация. К доброкачественным заболеваниям вульвы относят:

I. Дистрофия вульвы:

гиперпластическая, склерозирующий лишай (лишай), смешанная форма дистрофии.

II. Кожно-венерические заболевания:

псориаз, экзема, дерматиты, витилиго, сифилис, кондилома, кандидоз, простой герпес и др.

III. Доброкачественные новообразования вульвы:

папиллома, дерматофиброма, липома, фиброэпителиальный полип, кисты, сосочковая гидроаденома, плоскоклеточные раки и др.

Наибольший интерес для онкогинекологов представляют неопластические поражения кожи и слизистой вульвы – определяемым, как термин **дистрофия**. Данная патология чаще всего встречается у пациенток в пременопаузе и постменопаузе, сопровождается сильным зудом, белым поражением вульвы и плохо поддается лечению.

Наиболее часто используется классификация дистрофий вульвы, предложенная Международным обществом по изучению болезней вульвы (ISSVD) в 1976г. Эта классификация учитывает гистологические аспекты заболевания и поэтому используется представителями различных специальностей (гинекологами, дерматологами и патоморфологами).

Дистрофия вульвы, по определению Международного общества исследователей заболеваний вульвы, – это нарушение роста и созревания эпителия, которые приводят к появлению белых пятен – гиперкератозу.

Причина этого заболевания неизвестна, однако придается большое значение хроническому воспалению вульвы, дефициту гормонов и изменению рецепторных реакций, особенно связанных с возрастом, которые могут играть определенную роль в развитии дистрофии вульвы. Воспаление кожи вульвы могут вызывать эндогенные и экзогенные повреждающие факторы. Различают следующие клинические варианты течения заболевания:

I. Гиперпластическая дистрофия

- A) без атипии;
- Б) с атипией

II. Склеротический лишай

III. Смешанная дистрофия – склероатрофический лишай с гиперплазией эпителия

- A) без атипии;
- Б) с атипией

Гиперпластическая дистрофия встречается в основном у женщин в климактерическом периоде. Характеризуется наличием утолщенной кожи в области вульвы белого или желтого цвета. Складки вульвы могут увеличиваться, но встречается и их сморщивание, при этом сужения входа во влагалище практически не наблюдается.

При исследовании биоптата вульвы микроскопически выявляется:

- утолщенный эпидермис за счет акантоза и гиперкератоза;
- растянутый сосочковый слой;
- в глубоких слоях кожи – картина хронического воспаления.

Склерозирующий лишай (лишай) может встречаться в любой возрастной группе, хотя чаще всего возникает у женщин после наступления климакса. В отличие от гиперпластической дистрофии кожа в области вульвы при лихене тонкая, пергаментобразная, гладкая, блестящая и хрупкая, легко трескается. Складки уплотняются, клинатор закрывается плотными рубцами, вход во влагалище резко сужается.

При исследовании биоптата:

- эпидермис нормальный;
- сосочковый слой сглажен;
- поверхностные слои кожи отечны;
- наблюдается гиалинизация в глубоких слоях кожи;
- хроническое воспаление;
- отсутствие подкожной жировой клетчатки.

Смешанная дистрофия встречается в 15% случаев и характеризуется наличием у пациентки, как признаков гиперпластической дистрофии, так и участков со склерозирующим лишаем.

При склерозирующем лихене атипизм клеток встречается очень редко, а при гиперпластической дистрофии атипизм может встречаться более, чем в 10% случаев, причем различают вульварную интраэпителиальную неоплазию (VIN) I-III, по аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN).

За последующие 20 лет гинекологи, дерматологи и патогистологи неоднократно обсуждали классификацию ISSVD и достигнув компромисса несколько видоизменили представленную классификацию (с учетом как клинических, так и морфологических данных):

1. Гиперплазии плоского эпителия (согласно прежней классификации – гиперпластические дистрофии)
2. Склероатрофический лишай
3. Другие дерматозы

Сведения относительно риска злокачественного перерождения не неопластических поражений эпителия вульвы противоречивы. Ранее считалось, что частота сопутствующей раку вульвы лейкоплакии составляет от 3% до 80%. По мере накопления клинических наблюдений связь лейкоплакии с развитием рака представлялась все более спорной. На современном этапе считается, что изменения, описываемые как «лейкоплакия», случайно сопутствуют раку, или последний стимулирует появление атрофических изменений слизисто-кожных покровов на вульве. Другими словами, в большинстве случаев дистрофия не предшествует раку вульвы, но не редко сопутствует ему.

Диагностика дистрофических изменений вульвы представляет определенные трудности.

В комплекс диагностических мероприятий также входят:

- клиническое обследование;
- кольпоскопия;
- вульвоскопия;
- цитологическое исследование;
- исследование мазков для выявления специфической и неспецифической инфекции;
- морфологическое исследование биоптата вульвы.

Наибольшую информативную ценность в установлении адекватного диагноза имеют клиническое обследование и морфологическое исследование биоптата вульвы.

Лечение дистрофических заболеваний вульвы должно быть комплексным. Большое значение придается диете: из рациона следует исключить в первую очередь острую, соленую, очень сладкую пищу, а предпочтение отдавать молочнорастительным продуктам. Следует рекомендовать пациенткам строгое соблюдение щадящего режима труда и отдыха, ежедневное проведение общегигиенических мероприятий.

В комплекс лечения входят и гормональные препараты: кортикостероиды, андрогены и эстрогены.

Кортикостероиды обладают антиаллергическим, местно-анальгезирующим и снимающим зуд свойством.





Ненеопластические поражения эпителия :
гиперплазия плоского эпителия – диффузное утолщение и покраснение вульвы.



Начальный инвазивный рак на фоне гиперплазии плоского эпителия.

Из-за образования рубцовой ткани кортикостероиды не используются для длительного лечения, а могут быть назначены на короткий период для быстрого снятия сильного зуда и боли в области вульвы, особенно на фоне выраженной воспалительной реакции, и большей частью у пациенток со склерозирующим лихеном.

Андрогены способствуют увеличению толщины эпидермиса, поэтому с успехом могут быть использованы для лечения склерозирующего лихена. 2% тестостерона пропионат в небольшом количестве втирается в кожу 2-3 раза в течение 6-8 недель с последующим поддерживающим курсом 1 раз через день. Однако препарат может вызывать побочные эффекты, о чем должна быть предупреждена пациентка.

Из эстрогенов самым безопасным является эстриол. Для лечения дистрофии вульвы используется овестин – крем в дозе 500 мкг/сут. в течение 2-3 недель ежедневно, затем используют поддерживающую дозу 1-2 раза в неделю. Причем небольшая часть разовой дозы наносится не посредственно на вульву, а остальная часть дозы вводится во влагалище дозатором.

Учитывая роль гистамина в возникновении и длительном поддержании интенсивного зуда, в комплексное лечение рекомендуется проводить на фоне применение десенсибилизирующих и седативных средств.

Если консервативное лечение не эффективно, рекомендуется использовать более радикальные методы лечения криодеструкция, лазеркоагуляция, пластическая операция.

Необходимо отметить, что дистрофия вульвы – одно из наименее изученных заболеваний женской половой сферы. Когда поражения вульвы невелики и диагностируются на ранних стадиях проявления, имеющийся арсенал лечебных мероприятий бывает достаточно эффективным. Дистрофические заболевания вульвы встречаются в последнее время чаще, поэтому гинекологи должны больше внимания уделять при обследовании пациенток состоянию вульвы и выявлять ее патологию на ранних стадиях заболевания, при необходимости определять тактику лечения совместно с дерматологами. Это позволит снизить вероятность возникновения процесса малигнизации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Пер. с нем. О.А. Зубановой; под ред. С. И. Роговской. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2002. – 288 с.: 188 ил.
2. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. проф. В. Н. Прилепской. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс, 2000. – 432 с.
3. Бохман Я. В., Таджикибаева Ю., Нейштадт Э. Л., Чуасели Г. Т. Рак вульвы. – Ташкент.: Изд-во мед. лит-ры им. Абу Али ибн Сино, 1996. – 184 с.
4. Воробйова Л. І., Ткачук Т. Є., Поліщук Л. З. Оптимізація ранньої діагностики передраку та раку вульви / ПАГ. – 1999. – №3. – С. 114-117.
5. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища / Пер. с англ. – М.: Издательство БИНОМ, 2009. – 544 с., илл.

ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ ТА РАК ШИЙКИ МАТКИ: ВІД НАУКИ ДО ПРАКТИКИ.

Національний інститут раку

Автори:

д.м.н., професор Л. І. Воробйова,

к.м.н. Н. Ф. Лигирда,

Рак шийки матки (РШМ) є однією з важливих і остаточно не вирішених проблем сучасної онкогінекології. Щорічно у світі РШМ виявляють у 600 тисяч пацієнток. У структурі загальної онкологічної захворюваності жінок в Україні РШМ складає 6%. Серед злویкісних пухлин органів репродуктивної системи РШМ посідає третє місце після раку молочної залози та раку ендометрія [1, 13]. Щороку в Україні реєструється близько 5 тисяч первинних хворих на РШМ [1].

З 1990 року відзначається тенденція до підвищення захворюваності та смертності від РШМ, а з 1997 року, за даними Національного канцер-реєстру України, зареєстровано збільшення захворюваності на РШМ у молодому віці: 20-24 роки з 1,7 до 2,9 випадку на 100 тис. жіночого населення; 30-34 роки з 14,6 до 18,5 випадку на 100 тис. жіночого населення [1].

Проблема профілактики, ранньої діагностики та лікування хворих на цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (ЦІН) та РШМ залишається актуальною в Україні, оскільки у 25,0% хворих РШМ все ще діагностується в занедбаних стадіях. Стабільно високою залишається і летальність до року, рівень якої є інтегрованим показником якості діагностики та лікування РШМ і складає 20,1 % [13].

РШМ – одне з небагатьох злویкісних новоутворень, виникнення якого можна попередити шляхом виявлення передпухлинних змін у цервікальному епітелії на ранніх

етапах розвитку. У багатьох країнах світу були впроваджені в практику програми цитологічного скринінгу. Основне завдання скринінгу – виділити на етапі первинного огляду пацієнток, у яких передбачається патологія шийки матки, з метою їх подальшого поглибленого обстеження з використанням високо специфічних діагностичних методів.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ цитологічний скринінг проводиться 1 раз на 3 роки, а його основою є Папмазок. Цитологічні обстеження можуть реалізуватися у рамках трьох видів профілактичних оглядів жінок, а саме: при комплексних профілактичних оглядах, при цільових оглядах серед організованих контингентів, а також індивідуальних профілактичних оглядах у поліклініках, жіночих консультаціях, стаціонарах, в т.ч. серед неорганізованого населення.

Світовий та вітчизняний досвід показали, що рання діагностика передпухлинної патології та початкових форм раку шийки матки дійсно сприяє зниженню захворюваності та смертності від РШМ. Регулярний скринінг дозволяє зменшити кількість випадків РШМ на 80%. Однак, існують причини внаслідок яких близько 20 % випадків РШМ залишаються не діагностованими на ранніх етапах.

В теперішній час вже не викликає сумніву той факт, що обов'язковим необхідним етіологічним фактором розвитку РШМ є персистуюча інфекція онкогенних штамів вірусу папіломи людини (ВПЛ).



ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ ТА ПАТОГЕНЕЗ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Популяційними дослідженнями доведено, що РШМ не менш ніж у 95-99 % випадків асоційований з ВПЛ [16, 30]. Відповідно до здатності спричиняти передракові зміни та інвазивний рак типи ВПЛ розподілені на віруси низького ступеня онкогенного ризику 6, 11, 40, 42, 44, 61 типів, які можуть призвести до виникнення гострокінцевих кондилом (ГК) і ЦІН I, та віруси високого ступеня онкогенного ризику 16, 18, 31, 33, 35, 51, 52, 58, 59 типів, які спричиняють ЦІН II-III та РШМ [26, 27].

Zur Hausen H. [26, 43] дослідив, що у інфікованих ВПЛ клітинах вірусний геном може існувати в епісомальній формі, тобто поза хромосомою, та у формі, інтегрованій у геном. Для доброякісних уражень характерна епісомальна, для карцином – інтегрована форма вірусного генома.

ВПЛ – висококонтагіозна інфекція, яка передається статевим шляхом. Інкубаційний період складає від 3-4 тижнів до 8 місяців, у середньому 3 місяці. ВПЛ відносять до підгрупи А родини Papovoviridae [19, 25]. Геном ВПЛ представлений циркулярною дволанцюговою ДНК розміром 7200–8000 пар нуклеотидів та функціонально поділений на три регіони: URR (Upstream regulatory region), early (E) та late (L). Регіон URR бере участь у регуляції транскрипції вірусних генів. Регіон E включає гени E1, E2, E4, E5, E6, E7, які кодують білки, що відповідають за процеси вірусної реплікації. Гени L1 та L2 регіону L кодують структурні білки вірусного капсиду. Провідна роль у канцерогенному процесі належить білкам E1, E2, E6 та E7 [15, 26].

Процес реалізації туморогенного потенціалу ВПЛ складається з кількох послідовних генетичних змін. Ініціюючим фактором виступають мутації в різних ділянках гена E1, який у нормі відповідає за епісомальний статус ДНК ВПЛ. Внаслідок ушкодження E1 відбувається інтеграція генома ВПЛ в хромосоми клітини-господаря [28]. Процес вбудовування генома ВПЛ може супроводжуватися інактивацією ще одного вірусного гена – E2. За рахунок втрати функціональ-

ної активності гена E2 збільшується експресія генів E6 та E7, які безпосередньо ініціюють процеси пухлинної трансформації [40, 44]. Онкогенні властивості продуктів E6 та E7 обумовлені їх властивостями створювати комплекси з негативними регуляторами клітинного росту – білками p53 (для E6) та Rb (для E7) та руйнувати таким чином нормальний механізм контролю проліферації [22, 45].

Клітини, в яких ген p53 інактивовано або мутований, втрачають можливість блокувати фазу G₁ та/або апоптоз у відповідь на ушкодження ДНК [28]. Мутація гена Rb або інактивація білка pRb спричиняють безконтрольну проліферацію клітин, яка забезпечує початок розвитку злоякісної пухлини [28]. Білки E6 та E7 різних типів ВПЛ можуть відрізнитися один від одного за своїми біохімічними властивостями та трансформуючим онкогенним потенціалом. Злоякісну трансформацію клітин обумовлюють лише гени E6 та E7 ВПЛ високоонкогенних 16, 18, 31, 33 типів [28, 40, 44].

Білок E6 ініціює ряд важливих процесів, що сприяють клітинній іморталізації. Оскільки, E6 є одним з найбільш ранніх генів, що експресуються в процесі розвитку ПВІ, то він створює умови для більш інтенсивної продукції вірусних часток у клітині. Такі зміни внутрішньоклітинного середовища стимулюють пригнічення апоптозу внаслідок деградації білка p53, інгібування транскрипції ряду клітинних генів, а також подовження тривалості життя клітин за рахунок активації теломерази [14, 38, 44].

Білок E7 відіграє найбільш важливу роль у неопластичній трансформації клітин [38, 44, 48]. У літературі описано різні шляхи взаємодії E7 з клітинними білками. Більшість з цих білків відноситься до факторів, що регулюють клітинний поділ. E7 прискорює перехід G₁-S та взаємодіє з білками родини RB-супресора (Rb, p107, p130), деацетилазами пістонів, транскрипційним фактором AP-1, циклінзалежними кіназами та CDK-інгібіторами. Такі взаємодії пояснюють можливість E7 стимулювати проліферацію клітин, а також викликати їх іморталізацію [45, 49].

Білки E1 та E2 відіграють суттєву роль у реплікації вірусних часток. Саме ці білки визначають кількість копій вірусу в

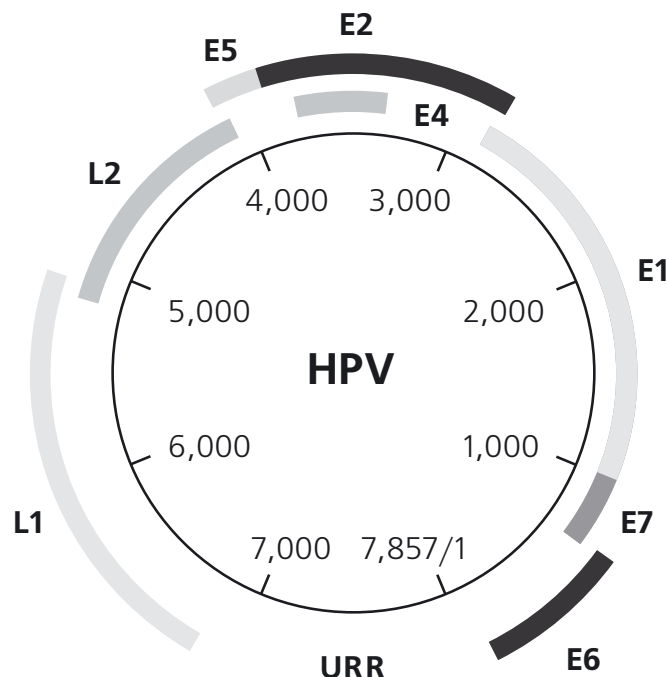


Рис.1. Структура геному ВПЛ.

клітині господаря. Однак механізм контролю синтезу самих E1 та E2 залишається остаточно нез'ясованим [5, 44].

Franco E.L. et al. вказує, що основною мішенню для інфекції групи мукотропних вірусів і, зокрема, ВПЛ, є епітеліальна тканина слизових оболонок аногенітального тракту [25]. Оскільки, ВПЛ може інфікувати лише незрілі клітини, то проникнення ВПЛ в епітелій, як правило, проходить через мікро ушкодження, що оголюють базальний клітинний шар, або на межі двох різних типів епітелію, де такі клітини розміщені близько до поверхні. Найбільш уразливою у шийці матки є анатомічна зона трансформації з багаточисленними криптами «відкритого» типу та метаплазованим епітелієм.

Дочірні клітини епітеліальних стовбурових клітин поділяються вздовж базальної мембрани та дозрівають вертикально по епітеліальному пласту без подальшого поділу (права частина схеми мал.2). Після проникнення ВПЛ в стовбурові клітини базального шару епітелію спостерігається експресія вірусних неструктурованих білків. Внаслідок регуляції цих протеїнів популяція клітин, що проліферують, поширюється та порушується епітеліальна клітинна диференціація, при цьому відбувається не повне їх дозрівання. Вірусні протеїни експресуються послідовно з диференціацією і зрілі віріони продукуються тільки поверхневими шарами епітелію. Інтраепітеліальні антиген-репрезентативні клітини (APCs) у ВПЛ інфікованому епітелії виснажуються.

Цервікальний рак розвивається з передракових уражень, таких як ЦІН, за даними різних авторів, в інтервалі від 5 до 20 років [29, 35, 36]. Вважається, що персистенція ВПЛ призводить спочатку до виникнення дисплазії епітелію шийки матки легкого ступеня, потім до помірної та тяжкої дисплазії, яка закінчується розвитком інвазивного РШМ [32, 50].

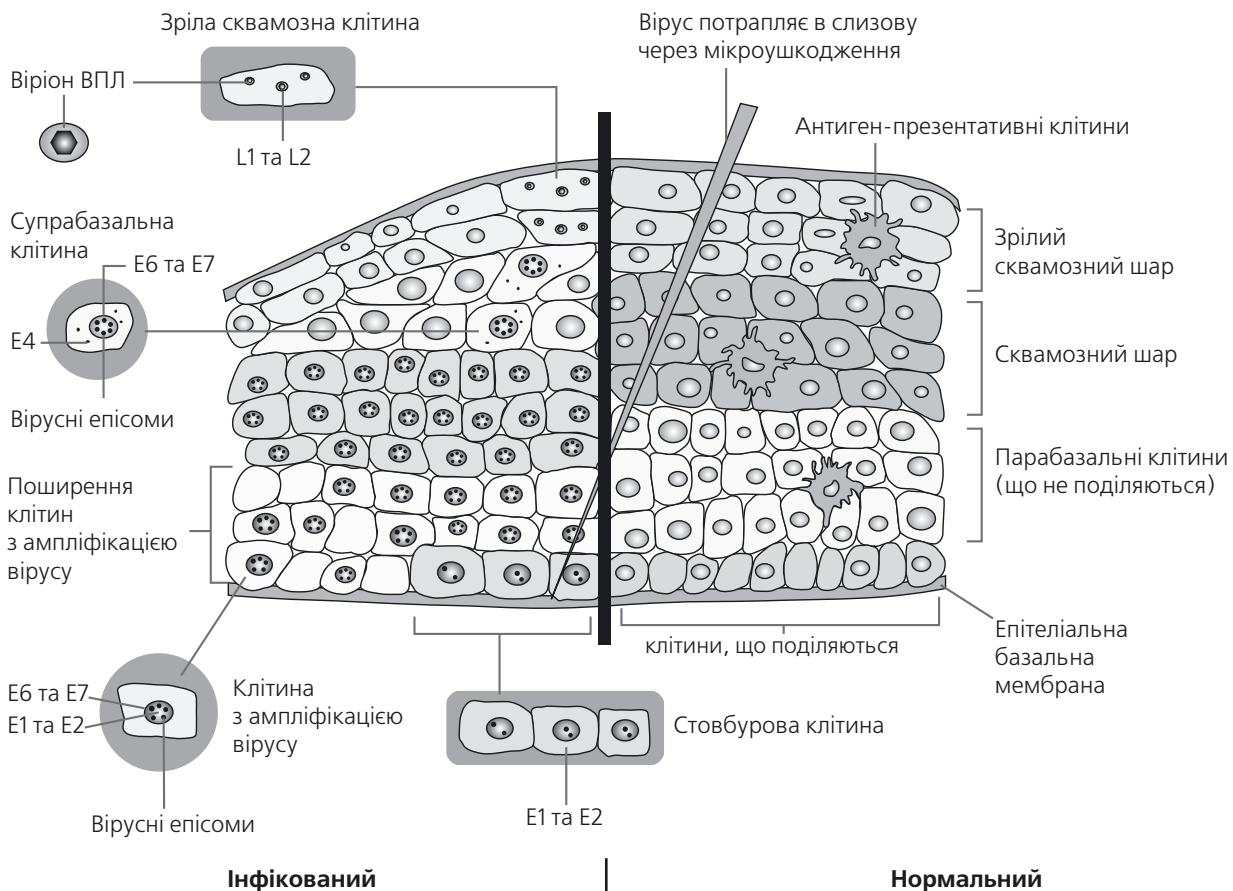
У цьому процесі виділяється декілька етапів:

- 1) первинна інфекція;
- 2) персистенція вірусного генома в епісомальній формі, що може супроводжуватися продукцією вірусних часток, і на цьому етапі можлива як вторинна інфекція, так і елімінація інфікованих клітин за рахунок факторів імунологічного захисту;
- 3) поліклональна інтеграція вірусної ДНК у клітинний геном;
- 4) селекція клону клітин з мутантною ДНК, що містять інтегровану ДНК;
- 5) активне розмноження клону клітин і ріст пухлини [6, 32, 44].

ФАКТОРИ РИЗИКУ ІНФІКУВАННЯ ВПЛ ТА МАЛІГНІЗАЦІЇ АСОЦІЙОВАНИХ З НИМ УРАЖЕНЬ ШИЙКИ МАТКИ

Генітальні типи ВПЛ інфікують будь-яку частину нижнього відділу статевого тракту з виникненням уражень, що можуть регресувати, персистувати або прогресувати. Клінічна форма ПВІ візуалізується та клінічно розпізнається; субклінічну форму визначають лише при кольпоскопічному обстеженні; латентна форма виявляється лише молекулярними методами дослідження. У жінок з латентною інфекцією, відсутністю симптомів та «негативними» цитологічними мазками при приєднанні відповідних кофакторів, інфекція в будь-який момент стає агресивною та вкрай контагіозною.

При масових обстеженнях ВПЛ виявляється у 40-50 % молодих жінок. У 10-30 % випадків відбувається спонтанна регресія збудника інфекції протягом 3 місяців. Це залежить від стану імунної системи організму-господаря [12, 37].



Мал.2. Локалізація в сквамозному епітелії основних стадій циклу вірусу папіломи людини. (N.Munos et al.Vaccine.— 2007.— Vol.24.— Suppl.3).

Лише у 5-15 % ВПЛ викликає хронічну інфекцію шийки матки. Жінки, у яких тривалий час у шийці матки персистує ВПЛ, мають у 65 разів вищий ризик захворіти на РШМ ніж жінки, у яких ВПЛ не виявлено. У жінок, віком понад 30 років, цей ризик ще вищий (у 130 разів), якщо вони інфіковані ВПЛ високого ступеня онкогенного ризику 16, 18 типів [17, 37].

ПВІ тісно пов'язана з сексуальною поведінкою: ризик ЦІН та РШМ найвищий у жінок з великою кількістю статевих партнерів, у жінок з раннім початком статевого життя та у тих, чий статеві партнери проміскуїтетні. ВПЛ передається статевому партнеру у 46-67 % випадків, у гомосексуалів у 5-10 разів частіше ніж у гетеросексуалів [17,18]. Встановлено, що частота ПВІ прямо пропорційна кількості статевих партнерів: при наявності 1 статевого партнера ВПЛ виявлено у 17-21 % жінок 18-20 років, а при наявності 5 статевих партнерів та більше – у 69-83 % жінок [5, 6, 12]. Заслугує на увагу той факт, що РШМ практично ніколи не виникає у незаманих жінок [27].

Популяційні дослідження виявили, що тільки у незначній кількості жінок, які інфіковані ВПЛ, розвивається РШМ. Тому, мають існувати фактори або кофактори, що сприяють злоякісному прогресуванню пухлини [15, 19, 25, 27, 30]. У 1989 році Н. zur Hausen [43] запропонував концепцію ініціюючих факторів. До них відносять генетичні фактори, що здатні моделювати ефект ВПЛ, а саме антигени лейкоцитів людини або основні гаплотипи, генетична або індукована імуносупресія, ендогенні гормональні фактори, які відіграють важливу роль при першому статевому контакті, особливо якщо він відбувся у юнацькому віці [11, 18].

На думку Munoz N. [39] саме кофактори спричиняють прогресування персистоючої ПВІ у ЦІН III на відміну від переходу ЦІН III в інвазивний РШМ.

Основним фактором ризику злоякісної прогресії ПВІ є тип вірусу. Прогресія до ЦІН III та РШМ звичайно асоційована з високоонкогенними типами ВПЛ [14, 15, 18, 19, 25, 27, 31, 39].

ВПЛ-експресія та ЦІН пов'язані, зокрема, з курінням. Нікотин та інші компоненти диму були знайдені у цервікальному слизу активних та пасивних курців. Winkelstein W. [51] встановив, що під дією цих речовин у шийці матки зменшується кількість клітин Лангерганса, які є невід'ємною частиною Т-лімфоцитарного клітинного імунітету за рахунок наявності у них унікальної антигенпрезентуючої функції.

Особлива роль серед кофакторів каскадного цервікального канцерогенезу відводиться порушенням імунної системи. Імунна відповідь на вірусну інфекцію, звичайно, забезпечується насамперед клітинно-опосередкованими механізмами. Це підтверджується високою частотою ВПЛ

інфекції у хворих з імунodefіцитною патологією різноманітного генезу, а також наявністю значної інфільтрації лімфоцитами та макрофагами папілом у випадку їх спонтанної регресії. Транзиторна імуносупресія, що супроводжує вагітність, обумовлює збільшення частоти генітальних кондилом у вагітних. Відомо, що спостерігається більш висока частота ураження епітелію у хворих, які перенесли трансплантацію органів та приймають у зв'язку з цим імуносупресивні препарати [3, 41].

ПВІ шийки матки супроводжується вираженими дисбіотичними порушеннями вагінальної мікрофлори. Сучасні епідеміологічні дані вказують на те, що наявність хоча б однієї, а, можливо, і кількох, ІПСШ прискорює розвиток ЦІН та є фактором ризику виникнення РШМ [4, 10].

Бактеріологічні дослідження виявили суттєві кількісно-якісні зміни мікрофлори піхви при ПВІ. Дубенським В.В. [4] встановлено зниження кількості облигатних мікроорганізмів – лакто- та біфідумбактерій, які є важливими з точки зору захисної ролі молочно-кислих бактерій. Водночас рівень колонізації умовно-патогенною мікрофлорою (ентеробактеріями, ентерококами, стафілококами, бактероїдами, клостридіями, пептострептококами) збільшується у хворих на ЦІН. У багатьох випадках (41,6%) при ПВІ у жінок виявляють грибову інфекцію, що обумовлена грибами роду *Candida*, та кольпіти з визначенням *Gardnerella vaginalis* [3, 4].

Разом з тим, є відомості про участь у патогенезі неоплазії шийки матки трихомонад, хламідій, гонококів, грибків, що колонізують статеві шляхи [3, 7, 8]. Можливо, що перелічені агенти можуть відігравати роль ініціюючих кофакторів, що взаємодіють з ВПЛ та викликають диспластичні ушкодження слизових, які призводять до неоплазій [7, 10]. Поєднання ВПЛ з іншими урогенітальними інфекціями визначається у 90,6 % випадків, найбільш часто з хламідіозом та генітальним герпесом (24,2 %). При цьому поєднання з однією інфекцією спостерігалось у 47,4 % хворих, з двома – у 26,9 %, з трьома – у 16,6 %, з чотирма – у 9,0 % хворих [7, 8].

Результати багаточисленних досліджень *in vitro* вказують, що стероїдні гормони, такі як дексаметазон, прогестерон та естрогени підвищують експресію генів Е6 та Е7 ВПЛ, і тому є факторами подальшого розвитку РШМ. Довготривалі дослідження дії оральних контрацептивів *in vitro* виявили їх взаємозв'язок зі збільшенням частоти виявлення ВПЛ. Аналогічні результати спостерігаються у жінок з підвищеною статевою активністю при використанні цих гормонів з метою контрацепції. Дослідження, проведені у Іспанії, Колумбії та Бразилії, показали, що тільки довготривале використання оральних контрацептивів (понад 10 років) виступає як кофактор виникнення РШМ у жінок з ПВІ.

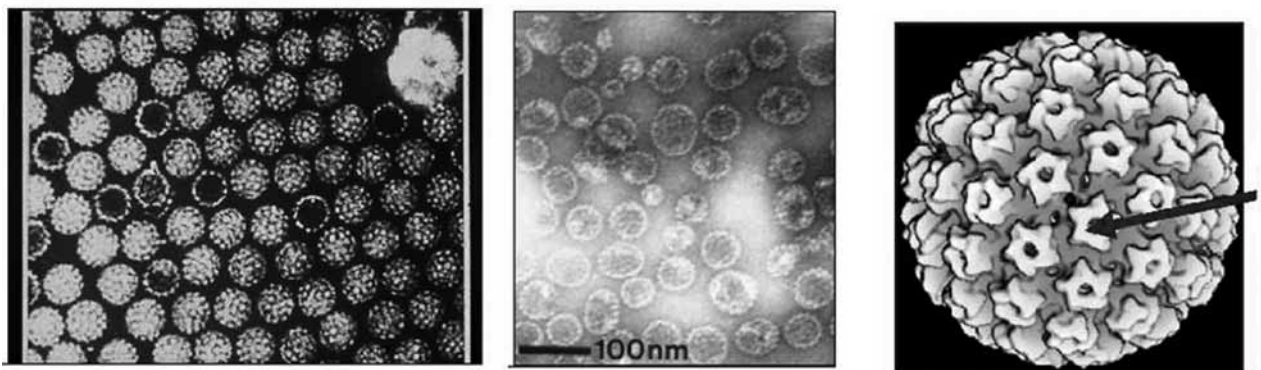


Рис.3. Розеткоподібна структура (показана стрілкою на малюнку) представлена пентамерами, кожен з яких складається з п'яти молекул L1, однієї молекули L2, що відповідає центральній ямці кожного пентамера. Більшість папіломавірусних часток - повні (містять ДНК) та зустрічаються і порожні (зверху зліва). ВПЛ-16 L1 вірус-подібні частки створені експресією ВПЛ-16 L1 в бакуловірусах (зверху справа).

Пологи у жінок, молодших за 16 років, та багаторазові пологи також є факторами ризику виникнення РШМ. Schneider A. et al. вважають, що певним поясненням цього можуть бути чутливість зони трансформації шийки матки до дії ВПЛ у кінці вагітності, травма під час пологів, гормональні зміни під час вагітності або недосконалість імунної системи [2, 46].

ПРИНЦИПИ ДІЇ ВПЛ ВАКЦИНИ.

Знання про безпосередню причину розвитку РШМ послужили поштовхом до пошуку можливості вакцинації від ВПЛ та первинного попередження розвитку дисплазії епітелію шийки матки.

В теперішній час розробляється два основних типи ВПЛ-вакцин: профілактичні вакцини для попередження ВПЛ- інфекції та лікувальні вакцини, що застосовуються для ініціації регресу передракових уражень.

На сьогодні в Україні зареєстровано профілактичну вакцину. Даний вид вакцин не містить ДНК вірусу. Вірусоподібні частинки (VLP), що синтезуються шляхом самоскладання білків головного капсидного антигену L1, викликають потужну гуморальну відповідь та продукцію нейтралізуючих антитіл. Навіть із застосуванням електронних мікроскопів неможливо відрізнити VLP від реальних вірусів (мал. 3).

Клінічними дослідженнями доведено ефективність профілактичних вакцин у 95-100 % випадків проти персисуючої ПВІ у жінок віком 15-25 років [34].

Вакцинація проти ВПЛ як спосіб первинної профілактики РШМ та передракових станів, відповідно до рекомендацій світових та українських експертів, має посісти належне місце у практиці акушері-гінекологів, педіатрів та лікарів загальної практики.

Вакцинація має свої переваги, але вона не може замінити скринінг. Саме поєднання вакцинації та цитологічного скринінгу на сьогодні вважається найбільш перспективним способом захисту жінок від РШМ. Вакцинація дасть можливість починати скринінг у жінок більш старшого віку та рідше проводити обстеження. Комбінація вакцинації та регулярного скринінгу, за попередніми оцінками, дає можливість знизити захворюваність РШМ на 94 %. Показано, що економічно доцільною є модель з комбінованою стратегією профілактики РШМ: вакцинація у віці 12 років та цитологічний скринінг кожні 3 роки починаючи з 25 років.

Роль вакцинації у захисті жінок від РШМ буде залежати від країни та системи охорони здоров'я, в яких вона буде застосована. Однак, існує ризик неправильного розподілу коштів, що пов'язаний з постійним урізанням бюджету охорони здоров'я.

Обнадійливі результати досліджень відносно вакцинації проти ВПЛ можуть породити вичікувальну тактику в попередженні РШМ шляхом скринінгу. Будь-яке передчасне послаблення діючих заходів з боротьби проти РШМ може призвести до активації його виникнення до недопустимих масштабів, що мали місце в недалекому минулому.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Болгова Л. С., Туганова Т. Н., Воробьева Л. И., Жилка Н. Я., Махортова Л. Г. Цитологический скрининг рака шейки матки. — СПД Коляда О. П. — Киев. — 2007. — 148 с.
2. Гриневиц Ю. А., Югринова Л. Г. гестационная болезнь. — К.: АТ «Гелеоптик», 1999. — 187с.
3. Дубенский В. В. Патогенетическое значение иммунологических нарушений в развитии осложненных генитальных инфекций и болезни Рейтера и их коррекция с помощью препаратов интерферонов и цитокинов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
4. Дубенский В. В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. — 2000. — № 5. — С. 50-55.

5. Киселев Ф. Л. Вирусы папиллом человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практики здравоохранения // Вопр. вирусол. — 1997. — Т. 42, — № 6. — С. 248-251.

6. Максимов С. Я., Савичева А. М., Башмакова М. А. и др. Роль опухоль-ассоциированных типов папиллома-вирусной инфекции гениталий в генезе фоновых заболеваний эктоцервикса, дисплазии и преинвазивного рака шейки матки // Вопр. онкологии. —1999. — Т.45. — №6. — С. 627-629.

7. Манухин И. Б., Минкина Г. Н. Иммунологические аспекты заболеваний шейки матки // Вестник Рос. ассоц. акуш. гинекологов. — 1994. — № 1. — С. 38-42.

8. Манухин И. Б., Минкина Г. Н., Коптелова Н. В. Хламидийная инфекция у больных с заболеваниями шейки матки // Акуш. и гинекологов. — 1991. — № 6. — С. 53-54.

9. Минкина Г. Н., Манухин И. Б., Франк Г. А. Предрак шейки матки. — М.: Аэрограф-медиа, — 2001. — 57 с.

10. Новикова Е. Г., Гладунова З. Д., Славнова Е. Н. и др. Цитологические изменения шейки матки и бактериальный вагиноз // Клини. Лаб. Диагност. — 1998. — № 6. — С. 22-23.

11. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение // Заболевания шейки матки: Клини. лекции. — М., 1997. — С. 46-51.

12. Савцова З. Д., Гриневиц Ю. А., Менек Т. А. и др. Вирусные инфекции, ассоциированные с онкологическими заболеваниями человека // Сучасні інфекції. —2000. — №3. — С. 70-89.

13. Федоренко З. П. Ураження жіночого населення України злоякісними новоутвореннями геніталій — медико-біологічні та організаційні аспекти проблеми. //Злоякісні новоутворення: Зб.наук.робіт. — К.,2002. — Вип.3. — С. 14-15.

14. Alani R. M., Munger K. Human papillomaviruses and associated malignancies // J. Clin. Oncol. — 1998. — V. 16, No. 1. — P. 330-337.

15. Bosch F. X., Manos M. M., Munoz N. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective // J. Natl. Cancer Inst. — 1995. — V. 87, No. 11. — P. 796-802.

16. Bosch F. X., de Sanjose S., Castellsague X., Munoz N. Geographical and social patterns of cervical cancer incidence // New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention/ Eds E. Franco, J. Monsonego. — Oxford: Blackwell Science, 1997. — P.23-33.

17. Bosch F. X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol — 2002 — V. 55. — vP. 244-265.

18. Bosch F. X., Munoz N., de Sanjose S. et al. Importance of the human papilloma-virus endemicity in the incidence of cervical cancer: an extension of the hypothesis on sexual behavior // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 1994. — V. 3, —No. 5. — P. 375-379.

19. Chua K., Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. // Gynecol Oncol 1997 Jul; 66(1):108-113.

20. Critchlow C. W., Koutsky L. A. Epidemiology of human papillomavirus infection // Genital Warts. Human Papillomavirus Infection / Ed. A, Mindel. — Lond.: Edward Arnold, 1995. — P. 53-81.

21. Coutlee F., Mayrand M.H., Provencher D. The future of HPV testing in clinical laboratories and applied virology research // J. Clin. Diagn. Virol. — 1997. — V. 8, No. 2. — P. 123-141.

22. Crook T., Wrede D., Tidy J.A. et al. Clonal p53 mutation in primary cervical cmiccr association with human papillomavirus negative tumour // Lancet. — 1992. — V. 2, No. 339 (8801). — P. 1070-1073.



23. Chen L., Mizuno M.T., Singhal M.C. et al. Induction of cytotoxic T lymphocytes specific for syngenic tumor expressing the E6 oncoprotein of human papillomavirus type 16 // *J. Immunol.* – 1992. – V. 148, No. 8. – P. 2617-2621.
24. Dhanawada K. R., Garrett L., Smith P. et al. Characterizations of human keratinocytes transformed by high risk human papillomavirus types 16 or 18 and herpes simplex virus type 2 // *J. Gen. Virol.* – 1993. – V.74. – P. 955-963.
25. Franco E. L., Villa L. L., Richardson H. et al. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection // *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention* / Eds E. Franco, J. Monsonego. – Oxford: Blackwell Science, 1997. – P. 14-22.
26. zur Hausen H., Devilliers E.M. Human papillomaviruses // *Annu. Rev. Microbiol.* – 1994. – V.48. – P.427-447.
27. zur Hausen H., Gissman L. Papillomaviruses // *Viral Oncology*/Ed. G. Klein. – N.Y.: Raven Press, –1980. – P. 433.
28. zur Hausen H. Viruses in human cancers // *Science.* – 1991. – V. 254, No. 5035. – P. 1167-1173.
29. Harmsel B., Smedts F. et al. Relationship between papillomavirus type 16 in the cervix and intraepithelial neoplasia // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – V.93. – P.46-50.
30. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans // *Human Papillomaviruses.* – Lyon. – IARC. – 2005. – V.64.
31. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans // *Human Papillomaviruses.* – Lyon.: – IARC, – 1995. – V.62.
32. Koutsky L. A., Holmes K. K., Crichtlow C. W. et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – V. 327, No. 18. – P. 1272-1278.
33. Kuzeva V., Kostova P., Kamarashev J. et al. Colposcopic, cytological and histological findings in female patients with STD // *Abstr. 4th Cong. Of Acad. Of Dermatol. Venerol.* – Brussel, Belgium, 1995. – V.5 (Supple 1). – P. 11-23.
34. Koutsky L. A., Ault K. A., Wheeler C. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 347. – 1645-1651.
35. Lane S., Wells M. Human papillomavirus, p53 and cervical neoplasia // *J. Pathol.* – 1994. – V. 172, No. 4. – P. 299-300.
36. Lee W. H., Bookstein R., Hong F. et al. Human retinoblastoma gene encodes a nuclear phosphoprotein associated with DNA binding activity // *Nature.* – 1987. – V. 235, – No. 4794. – P. 1394-1399.
37. Lacey C. J. N., Fairley I. Medical therapy of genital human papillomavirus-related disease // *Int. J. STD AIDS.* – 1995. – V. 6, –No. 6. – P. 399-407.
38. Midgeley C.A., Fisher C.J., Bartek J. et al. Analysis of p53 expression in human tumours: An antibody raised against human p53 expressed in *Escherichia coli* // *J. Cell J.* – 1992. – V. 101, No 1. – P. 183-189.
39. Munoz N. Human papillomavirus and cervical cancer: epidemiological evidence // *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention* / Eds E. Franco, J. Monsonego. – Oxford: Blackwell Science, 1997. – P. 3-13.
40. Parkin D. M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of the world-wide incidence of 18 major cancer in 1985 // *Int. J. Cancer.* – 1993. – V. 54, No. 4. – P. 594-606.
41. Penna C. et al. La neoplasia cervicale intraepiteliale la condilomatosi genitale nelle pazienti HIV-positiv. *Clinica e terapia* // *Minerva Ginecol.* – 1996 Jul-Aug. – V.48. No. 7-8. – P.275-281.
42. Surjanen K. Human papillomavirus lesions in association with cervical dysplasias and neoplasias // *Obstet. Gynecol.* – 1983. – V. 62, No. 5. – P. 617-624.
43. Singer A., Monaghan J. M. Lower Genital Tract Precancer (Colposcopy, Pathology and Treatment). – 2nd ed. – Boston: Blackwell Science, 1999. – 323 p.
44. Stubenrauch F., Laimins L. A. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases // *Cancer biology,* – 1999. – V.9. – P.379-386.
45. Sotlar K., Selinka H. C., Mento nM. Et al. Detection of human papillomavirus type 16 E6/E7 oncogen transcripts in dysplastic and nondysplastic cervical scrapes by nested RT-PCR // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – V. 69, No. 2. – P. 114-121.
46. Schneider A., Koutsky L. A. The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical Cancer. – Lyon, 1992.
47. Smith M. A., Parkinson O. K., Cheson B. D., Friedman M. A. Retinoids in cancer therapy // *Clin. Oncol.* – 1992. – V. 10, No. 5. – P. 839-864.
48. Wright T. C., Ferenczy A. F., Kurman R. J. Precancerous lesions of the cervix // *Blaustein's pathology of the female genital tract* / Ed. R.J. Kurman. – 4th ed. – N.Y.: Springer – Verlag, 1994. – P. 229-278.
49. Weeler C. E., Yamada T., Hildesheim A., Jenison S. A. Human papillomavirus type 16 sequence variants: identification by E6 and L1 lineage specific hybridization // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – V. 35, No. 1. – P. 11-19.
50. Walboomers J., Jacobs M., Manos M., Bosch H. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *J. Pathol.* – 1999. – V.189. – P.12 –19.
51. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer – Current Status: A Review // *Am. J. Epidemiol.* – 1990. – V.131. – P. 945-957.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ МІХУРОВОГО ЗАНОСУ

Національний інститут раку

Автори:

Воробйова Л.І.,

Ціп Н.П.

Міхуровий занос (МЗ) – це доброякісна патологічна зміна росту та диференціювання трофобласту, що є результатом патологічного запліднення. МЗ є найчастішою формою трофобластичних пухлин: повний МЗ складає 72,2% випадків, частковий – 5%. Домінуючий контингент пацієнток – жінки репродуктивного та працездатного віку.

До пухлин МЗ віднесено в 1947 році на основі результатів 200 спостережень А. Hertig та W. Sheldon.

Епідеміологія міхурового заносу

У більшості країн захворюваність на МЗ коливається в інтервалі від 0,5 до 1,0 випадків на 1000 вагітностей. Найвища захворюваність, 12,9 випадків МЗ на 1000 вагітностей, зареєстрована в Індонезії.

Етіологія міхурового заносу

Вік матері та наявність МЗ в анамнезі доведені фактори ризику розвитку міхурового заносу. При вагітності у віці

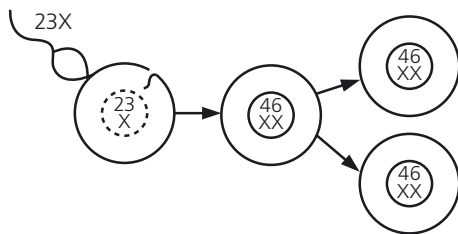
старше 35 років цей ризик зростає у 2 рази, а у віці старше 40 років – у 7,5 разів. Чисельні дослідження свідчать про підвищення рівня захворюваності у п'ять чи більше разів серед жінок старших 40 років і у 100–300 разів – серед жінок старших 50 років. Дані про роль віку батька у розвитку міхурової вагітності суперечливі. При дослідженні поєданого ефекту віку батька та матері встановлено, що ризик розвитку МЗ зростає із збільшенням віку батьків.

Ризик захворювання підвищується також, якщо у жінки в анамнезі більше одного МЗ: після одного МЗ повторна міхурова вагітність розвивається одна на 76 вагітностей, а після двох МЗ – одна на 6,5 вагітностей.

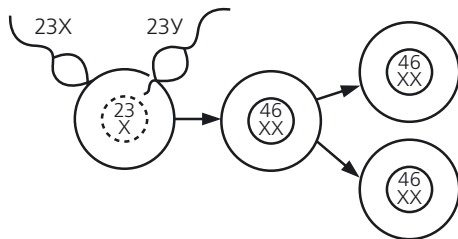
Патогенез міхурового заносу

Повний МЗ є патогеномом повністю батьківського походження і зазвичай гомозиготний (XX); ядерна ДНК батьківського походження, цитоплазматична ДНК – материнського. Найчастіше сперматозоїд (23X) запліднює яйцеклітину з подальшим подвоєнням батьківських хромосом; материнські хромосоми – відсутні або інактивовані.

Патогенез повного міхурового заносу



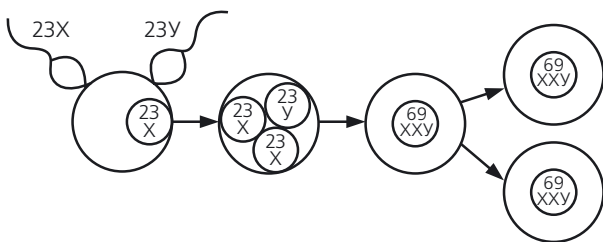
46XX (90% випадків)



46XY (10% випадків)

*всі хромосоми батьківського походження

Патогенез часткового міхурового заносу



*хромосоми батьківського і материнського походження

Частковий МЗ є результатом поліспермії – запліднення нормальної яйцеклітини двома сперматозоїдами. Близько 90% часткових МЗ мають триплоїдний каріотип, що виникає в результаті запліднення нормальної яйцеклітини двома сперматозоїдами.

На Україні використовується класифікація МКХ-10.

Класифікація міхурового заносу за МКХ-10:

Міхуровий занос O 01

При необхідності ідентифікувати будь-яке пов'язане з цим ускладнення використовують додатковий код рубрики O08.
Виняток: злоякісний міхуровий занос (D39.2)

Міхуровий занос класичний O01.0

Міхуровий занос повний

Міхуровий занос неповний та частковий O01.1

Міхуровий занос не уточнений O01.9

Трофобластична хвороба БДУ (без додаткових уточнень)
Міхуровий занос БДУ (без додаткових уточнень)

Крім класифікації МКХ-10, існують ще дві класифікації ВООЗ.

Класифікація міхурового заносу ВООЗ (Женева, 1985):

Повний міхуровий занос

Частковий міхуровий занос

Інвазивний міхуровий занос

Гістологічна класифікація міхурового заносу ВООЗ

(розроблена робочою групою узгоджувальної конференції, Ліон, Франція, 2002)

Міхурові вагітності

Міхуровий занос 9100/0

Повний міхуровий занос 9100/0

Частковий міхуровий занос 9103/0

Інвазивний міхуровий занос 9100/1

Метастатичний міхуровий занос 9100/1

Як видно з наведених класифікацій в термінології ВООЗ та МКХ-10 немає одностайності. В останній класифікації ВООЗ введено термін «Метастатичний міхуровий занос», з морфологічним кодом за Міжнародною класифікацією хвороб для онкології (ICD-0) /1 – код пограничних та сумнівно доброякісних пухлин. Введення терміну обумовлено тим, що навіть при фізіологічній вагітності ворсини хоріона можуть депортуватися у різні органи та тканини матері.

Таким чином, термінологія МКХ-10, затверджена ВООЗ у 1992 році та видана видавництвом „Медицина” у 1995 році, є застарілою. Для реєстрації випадків міхурового заносу адекватним є використання гістологічної класифікації ВООЗ 2002 року.

Клініка міхурового заносу

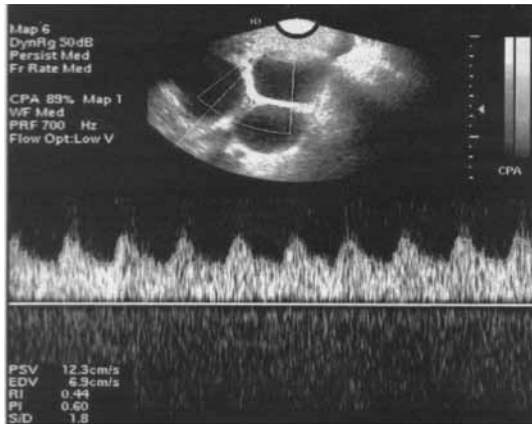
Клінічно міхуровий занос характеризується затримкою місячних, симптомами раннього та пізнього токсикозу, болями внизу живота ниючого чи переймоподібного характеру.

Під час гінекологічного огляду виявляють ціаноз та набряк слизової піхви та піхвової частини шийки матки; збільшенням розмірів матки, що частіше випереджують темпи розвитку, характерні для фізіологічного перебігу вагітності. У переважній більшості хворих (більше 90%) спостерігаються маткові кровотечі різної інтенсивності, клінічна мимовільного аборт. При інвазивному МЗ можливі внутрішньочеревні кровотечі внаслідок перфорації матки пухлиною.

У 48-52% хворих (частіше з повним МЗ) утворюються кісти яєчників.

Кісти не потребують хірургічного лікування оскільки регресують протягом восьми-шістнадцяти тижнів після евакуації міхурової тканини. Лютеїнові (фолікулінові) кісти можуть варіювати від мікроскопічних до гігантських, що виповнюють всю черевну порожнину (до піддіафрагмального простору).

Перекруту ніжки кісти (torsio pedunculi) сприяють рухливості кісти та довжина її ніжки. Найчастіше спостерігаються перекрути кіст середніх розмірів на довгій тонкій ніжці. Клінічна картина ускладнень залежить від ступеня перекруту (неповне, повне, багатократне) і від швидкості, з якою відбувається перекрут ніжки (при швидкому, багатократному перекруті виникає раптовий венозний застій і різке збільшення розмірів кісти).



Мал. 4 Ультразвукове доплерівське обстеження Theca-lutein cysts, GTN 1:3 (patient D., 18 y.o.)

Жінок з МЗ та кістами яєчників понад 6 см в діаметрі, відносять до групи ризику розвитку постміхурових трофобластичних пухлин – злоякісних пухлин, що потребують спеціального лікування у спеціалізованих онкологічних закладах.

Співіснування живого плода та МЗ спостерігається вкрай рідко – в 1 випадку на 22-100 тисяч вагітностей. Випадки багатоплідних вагітностей із міхуровим переродженням плаценти очевидно обумовлені зростанням кількості багатоплідних вагітностей після індукції овуляції.

Більшість асоційованих із МЗ двоплідних вагітностей не мають особливої клінічної симптоматики і діагностуються сонографічно; частина випадків діагностується тільки після пологів та вивчення посліду.

У частини жінок, що виношують двійню з плоду та МЗ, виникають ранні ускладнення, що призводять до переривання вагітності та народження нежиттєздатного плода.

Якщо раніше при аналізі невеликої кількості спостережень вважалося, що після вагітностей двійнею, що складалася з повного МЗ та життєздатного плода, в 53,3% випадків розвиваються постміхурові трофобластичні пухлини, то сьогодні така думка спростована.

В 40% випадків на 35 тижні гестації народжуються живі діти, вроджені аномалії розвитку не спостерігаються. Термін спостереження за пацієнтками в середньому 12 років (коливається від 2 до 31 року).

Можливими ускладненнями МЗ є:

- непогамовне блювання вагітних (20-30%);
- артеріальна гіпертензія, прееклампсія (10-30%);
- симптоми гіпертиреозу (2-7%);
- розрив кіст яєчників, перекрут ніжки кісти (3%);

- емболія гілок легеневої артерії через 4 години після евакуації МЗ (2-3%);

- ДВС-синдром.

Діагностика міхурового заносу

Рівень ХГ більший за 1,000,000 IU/L, розміри матки більші за передбачувані для даного строку вагітності, відсутність серцебиття плода, маткові кровотечі свідчать на користь МЗ.

Однак, слід пам'ятати, що підвищений рівень ХГ може визначитися при нормальній одно- чи багатоплідній вагітності, тому підвищений рівень маркера не є визначальним у постановці діагнозу.

УЗД замінило всі інші методи променевої діагностики МЗ. Міхурова тканина зазвичай визначається як дифузний змішаний ехогенний компонент, що заміщає плаценту. Цей характерний сонографічний симптом МЗ називають «снігова буря» (у ранні строки міхурової вагітності цей симптом непоказовий).

В літературі зустрічаються повідомлення про розвиток МЗ в 0,8%-22% випадків (за даними різних авторів) у маткових трубах. У цих жінок спостерігаються класичні симптоми ектопічної непухлинної вагітності, іноді з геморагічним шоком внаслідок розриву маткової труби.

Зазвичай розрив фаллопієвої труби відбувається раніше, ніж можливо ідентифікувати вагітність з МЗ за допомогою УЗД.

Сучасні тенденції консервативного хірургічного та хіміотерапевтичного (однією дозою метотрексату) лікування ектопічної вагітності потребують суворого дотримання вимог моніторингу рівнів ХГ, для диференційного діагнозу ектопічної трофобластичної хвороби вагітності.

Лікування міхурового заносу

Лікування хворих з МЗ передбачає видалення пухлини. Спонтанне виділення (експульсія) МЗ можлива до 16 тижнів і зрідка спостерігається після 28 тижнів вагітності.

Ретроспективний аналіз, проведений чисельними дослідниками, показав, що прогноз захворювання залежить від методу евакуації МЗ. Використання медикаментозної евакуації МЗ підвищує ризик необхідності подальшої ХТ в 1,7-1,9 рази; гістеректомія чи гістеротомія – у 2-3 рази.

Евакуація повного міхурового заносу

Стандартом лікування повного МЗ є вакуум-аспірація. Евакуацію міхурової тканини здійснюють відсмоктуючою кюреткою діаметром 12мм при негативному тиску порядку 60-70 мм рт ст. Після евакуації МЗ порожнину матки обережно (щоб уникнути перфорації стінок матки) звільняють від залишкової тканини шляхом кюретажу. Тканину, отриману шляхом аспірації і кюретажу, відправляють на гістологічне дослідження окремо.

Якщо розміри матки не перевищують 10 тиж. вагітності, кюретаж може бути основним методом евакуації вмісту порожнини матки.

При стабільній гемодинаміці інфузія окситоцину повинна бути однократною, тільки після повної евакуації пухлинної тканини. Обмеження у використанні окситоцину обумовлено підвищенням внутрішньоматкового тиску під впливом препарату з подальшою депортацією трофобластичної тканини в інші органи (емболія гілок легеневої артерії через 4 години після евакуації МЗ спостерігається в 2-3% випадків). Депортація ворсин хоріону не тільки підвищує ризик розвитку постміхурових трофобластичних пухлин, але й може призводити до летальних наслідків.

Евакуація часткового міхурового заносу

Хірургічна евакуація часткового МЗ рекомендована, якщо це технічно можливо. Наявність плода, як правило, потребує використання медикаментозного методу (вве-

дення в порожнину матки простагландіна E2 через розміщений екстраамніально катетер Фолея). Використання методу допустиме, оскільки частковий МЗ ініціює розвиток постміхурових трофобластичних пухлин тільки в 0,5% випадків.

Ускладнення після евакуації міхурового заносу

Після евакуації заносу із матки великих розмірів можливий розвиток респіраторного дистрес-синдрому.

Причинами ускладнення можуть бути:

- трофобластична емболізація (депортация);
- конгестивна серцева недостатність внаслідок анемії, гіпертироїдизму, прееклампсії чи ятрогенного нагромадження рідини.

Ці ускладнення вимагають інтенсивного лікування із постановкою центрального венозного катетера чи моніторингу з використанням катетера Сван-Ганца, а при потребі – штучної вентиляції легень. Гіпертироїдизм та гіпертензія вагітних звичайно швидко зникають після евакуації МЗ та не вимагають додаткової терапевтичної корекції.

Повторні вишкрібання стінок матки

Стандартних протоколів, що визначали б показаня до повторних вишкрібань стінок матки сьогодні немає. Повторний кюретаж необхідний тільки при неповній евакуації міхурової маси (за даними УЗД) та при кровотечах, оскільки повторні втручання без показань можуть призвести до розвитку синдрому Ашермана.

Лікування пацієток з кістами яєчників

Хірургічне втручання у пацієток з фолікулярними кістами яєчників показано лише в ургентних випадках: перекрут ніжки або розрив стінки кісти.

Гістеректомія

При наявності дітей у сім'ї, якщо жінка бажає завершити репродуктивну функцію, особливо у віці старше 40 років, при безуспішній консервативній терапії кровотечі можливе виконання гістеректомії. Спостереженнями за хворими після гістеректомії проводиться на загальних підставах.

Тактика лікування пацієток із живим плодом та міхуровим заносом

Немає чітких рекомендацій щодо ведення пацієток, у яких під час ультразвукового обстеження виявлено міхурові переродження плаценти та плід.

Якщо продовження вагітності є бажаним, необхідно визначити каріотип плода та розпочати моніторинг ХГ.

Всі жінки з двійнею, ускладненою МЗ, при бажанні та відсутності аномалій розвитку плоду можуть виношувати вагітність. Послід підлягає обов'язковому гістологічному дослідженню.

Антибактеріальна терапія

Після евакуації міхурового заносу показана антибактеріальна терапія з використанням антибіотиків широкого спектру дії.

Профілактична хіміотерапія

Проведення профілактичної хіміотерапії є недоцільним, оскільки:

- у 80-90% хворих після евакуації міхурової тканини наступає спонтанна ремісія – хворі не потребують спеціального лікування;
- пухлини, що розвиваються після профілактичної ХТ, пізно діагностуються;
- пухлини, що розвиваються після профілактичної ХТ, резистентні до лікування

Тактика лікаря після евакуації міхурового заносу

Після евакуації міхурового заносу жінка підлягає диспансерному спостереженню у спеціалізованому закладі, оскільки описані випадки розповсюдженої хвороби з

метастазами у мозок, легені, ворота печінки навіть через дев'ять років після гістеректомії з приводу міхурового заносу при неадекватному подальшому спостереженні за хворою.

Для адекватної консультації в Центрі з діагностики та лікування трофобластичних пухлин, що працює в Національному інституті раку, необхідні:

- 1) мікропрепарати видаленого міхурового заносу;
- 2) парафінові блоки видаленого міхурового заносу;
- 3) рентгенівські знімки органів грудної порожнини (після евакуації МЗ);
- 4) по можливості, рівень хоріогонадотропіну у сироватці крові (до та після евакуації МЗ).

Фертильність після евакуації МЗ

Протягом року після евакуації МЗ слід рекомендувати утримання від вагітності. Найдоцільнішим є механічний метод контрацепції, так як міхуровий занос є гормонозалежною та гормонообумовленою пухлиною.

Можливість доношування передчасної вагітності вирішується після консультації онкогінеколога.

При порушенні менструального циклу у жінки, що перебуває на диспансерному обліку після евакуації МЗ, гормональна регуляція циклу не допустима, без попередньої консультації онкогінеколога.

Спостереження у жіночій консультації

Спостереження у жіночій консультації за вагітними, що перебували на диспансерному обліку з приводу міхурового заносу, здійснюється на загальних підставах.

У випадку абортів у ході тканина, отримана при вишкрібанні стінок матки, підлягає обов'язковому гістологічному дослідженню.

Прогноз

- виліковування в 85% випадків після евакуації повного МЗ;
- виліковування в 0,5% випадків після евакуації часткового МЗ;
- хоріокарцинома розвивається після МЗ у 50% випадків;
- пухлина плацентарного ложа розвивається після МЗ у 40% випадків

Якщо всі вимоги щодо тактики лікаря після евакуації МЗ дотримуються, навіть пацієтки із злоскісними трофобластичними пухлинами мають шанс на виліковування (у переважній більшості із збереженням репродуктивної функції) – п'ятирічна виживаність хворих з IV стадією захворювання за даними FIGO складає 90,2%.

Разом з тим, прогноз у пацієток, що починали лікування у лікувальних закладах, що не мають досвіду лікування даної категорії пацієток невтішний за рахунок розвитку рецидивів та хіміорезистентних пухлин – п'ятирічна виживаність хворих з хіміорезистентними пухлинами навіть при I стадії захворювання складає 25%.

Таким чином, сприятливого прогнозу лікування пацієток з міхуровим заносом можна досягти лише внаслідок тісної співпраці акушерів-гінекологів з Центром з діагностики та лікування трофобластичних пухлин, що працює в Національному інституті раку.



ЛІТЕРАТУРА

1. Kohorn E.I., Goldstein D.P., Hancock B.W., Kim S.J., Lurain J.R., Newlands E. et al.: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for trophoblastic neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and International Gynecologic Cancer Society. *Int. J. of Gynecol. Cancer.* 2000; 10: 84-88
2. Kohorn E.I. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: Description and critical assessment // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2001, 11.-P.73-77
3. Management of patients with high risk gestational trophoblastic neoplasia – experience of treatment of patients with relapsed and chemo-resistant GTN transferred to Peking Union Medical College Hospital/ Xiang Y., Feng F., Wan X. et al. // *Int. J. Gynecol. et Obstet.* -2009, v.107, suppl.2.- P.591
4. Ngan H., Odicino F., Maisonneuve P., Beller U. et al. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J. epid. biostat.* 2001; 6 (1):177 – 184
5. Ngan H.Y. The FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia, 2000, FIGO Committee Report. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2002; 77: 285-287
6. N.J.Sebire, M.Foskett, F.J.Paradinas et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet.* 2002; 359: 2165 – 2166
7. Soper JT. Staging and evaluation of gestational trophoblastic disease//*Clin Obstet Gynecol.* - 2003, № 46.- P.570
8. Soper JT, Mutch DG, Schink JC: Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease:ACOG Practice Bulletin No. 53//*Gynecol Oncol.* - 2004, № 93.-P. 575
9. Цип Н.П., Воробйова Л.И. Хирургическое лечение трофобластических опухолей// *Практ. онкол.* - 2008; №9(3).-С. 179- 185

ВАКЦИНАЦІЯ ПРОТИ ВПЛ, ЯК ДІЄВИЙ ЗАХІД ПРОФІЛАКТИКИ РШМ

Вакцинація проти вірусу папіломи людини як захід первинної профілактики раку шийки матки та передракових станів за рекомендаціями українських та світових експертів має посісти належне місце у практиці акушерів-гінекологів, педіатрів та лікарів загальної практики сімейної медицини.

В Україні Вакцинація проти онкогенних штамів ВПЛ не відноситься до обов'язкових щеплень, передбачених Календарем щеплень.

Наразі, вакцинація проти 16 та 18 штамів ВПЛ визнана світовими експертами як ефективний спосіб профілактики й захисту жінок від ризику розвитку РШМ. Вакцини проти онкогенних штамів ВПЛ зареєстровано в усіх країнах Європейського союзу, США та Австралії.

Крім того більшість країн Європейського союзу та США включили щеплення проти ВПЛ до переліку обов'язкових та тих, що частково або повністю компенсуються за державні кошти.

Комбінування вакцинації проти ВПЛ з організованим скринінгом може зменшити захворюваність РШМ краще, ніж один лише скринінг, а також зменшити загальну кількість цитологічних обстежень. Вакцинація не замінює скринінг.

Деякі штами ВПЛ мають подібну генетичну структуру. Після вакцинації антитіла проти одного штаму можуть перехресно захищати проти іншого штаму (ВПЛ 18 дуже схожий за структурою на ВПЛ 45, а ВПЛ 16 схожий на ВПЛ 31).

ПОКАЗАННЯ ДО ВАКЦИНАЦІЇ

Вакцинація показана для первинної профілактики зараження ВПЛ 16 і 18 типів у дівчаток – підлітків старше 12 років до початку статевого життя; для вторинної профілактики розвитку пізніх стадій цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN II і CIN III) і РШМ у жінок репродуктивного віку, що інфіковані ВПЛ 16 і 18 типами.

- Проведення вакцинації із 12 років до початку статевого життя є ідеальним.
- Застосування вакцини у дівчат молодше 12 років не рекомендується у зв'язку з недостатністю даних з безпеки та імуногенності вакцини в цій віковій групі.

- Вакцинація для дівчат та жінок віком від 18 до 25 років може проводитися без додаткових обстежень.
- Для жінок віком від 25 до 55 років рішення про можливість вакцинації повинен приймати лікар після обстеження. Гінеколог повинен пояснити переваги вакцинації та ризик, пов'язаний із існуючою або можливою інфекцією ВПЛ, навіть за умови існуючої дисплазії легкого ступеню (CIN I).

Потрібно отримати інформовану згоду пацієнтки на вакцинацію.

Слід пам'ятати, що вакцина має тільки профілактичну дію і не може бути використана для лікування або зменшення клінічних проявів існуючих передракових уражень.

ВПЛ ДНК позитивні жінки (у тому числі ВПЛ 16, 18 ДНК позитивні) також можуть бути вакциновані.

Тест на ВПЛ перед вакцинацією не рекомендується тому, що немає способу визначити минулу експозицію ВПЛ. Існуючі тести виявляють тільки теперішній стан інфікування ВПЛ.

ВАКЦИНАЦІЯ ПРОТИ ВПЛ ТА ВАГІТНІСТЬ

Під час клінічних випробувань ВПЛ-вакцини пацієнти не повинні були застосовувати контрацептивні заходи протягом усього курсу вакцинації. Тому біля 1000 щеплених жінок завагітніли. Частота викиднів у жінок, імунованих як за 30 днів до так і 30 днів після запліднення, не відрізнялась суттєво від частоти викиднів у жінок контрольної групи. Немає протипоказань до вигодовування грудьми та вигодовування грудьми не є протипоказанням до вакцинації. Анти-ВПЛ антитіла можуть проникати у грудне молоко. Однак невідомо, як довго вони присутні у організмі у малюка. Вакцинація у перші дні або тижні вагітності не є показанням до переривання вагітності.

Оскільки вагітність має імуносупресивний ефект, краще застосовувати вакцину у невагітній жінки, щоб отримати задовільну імунну відповідь.

Щеплення проти ВПЛ у ВІЛ-позитивних осіб та осіб, що отримують імуносупресивне лікування

Пацієнти, інфіковані ВІЛ більш схильні до персистенції ВПЛ інфекції та є групою високого ризику щодо

передракових уражень та раку аногенітальної області. Невідомо, чи впливає імунний статус пацієнтів із ВІЛ (рівень віремії чи кількість CD4) на імунну відповідь після введення вакцини. Немає даних, що відображають імунологічну відповідь на щеплення у пацієнтів, що знаходяться під впливом імуносупресивних агентів. Перед наданням будь-яких рекомендацій безпека, імуногенність та ефективність ВПЛ вакцини у ВІЛ-позитивних пацієнтів повинні бути визначені у клінічних дослідженнях [21].

ЗАРЕЄСТРОВАНІ ВАКЦИНИ В УКРАЇНІ

На сьогодні в світі з метою профілактики РШМ розроблені і використовуються дві вакцини проти ВПЛ: двовалентна вакцина Cervarix (GSK) проти ВПЛ 16 і 18 типів, що містить ад'ювант ASO4; і тетравалентна вакцина Gardasil (MSD) проти ВПЛ 16, 18, 6 та 11 типів. Обидві і вакцини є рекомбінантними, тобто отриманими генно – інженерним способом, вони не містять ДНК вірусу і тому не можуть викликати розвиток інфекційного процесу.

Церварикс – вакцина для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ, виготовлена з використанням технології рекомбінантної ДНК, ASO4, ад'ювантна, адсорбована.

СКЛАД ВАКЦИНИ

Доза вакцини 0,5 мл містить: папіломавірусу людини тип 16 LI протеїн 20 мкг; папіломавірусу людини тип 18 LI протеїн 20 мкг; допоміжні речовини.

Механізм дії

Церварикс – рекомбінантна неінфекційна вакцина виготовлена з вичищених вірусоподібних часток (VLP) основного LI білка оболонки ВПЛ 16 і 18 типів, які найчастіше виявляються у хворих на рак шийки матки. Вірусоподібні частки не містять вірусної ДНК, тому вони не можуть інфікувати клітину або бути причиною раку даної локалізації. Особливістю Церварикса є ад'ювант ASO4, що складається з імуностимулятора Монофосфарил ліпіда А, адсорбованого на гідроксиді алюмінія, який впливає на клітини антигенпрезентуючої системи і підвищує якість імунної відповіді на введення вакцини та сприяє формуванню більш тривалого і стійкого імунітету. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що вірусоподібні частки основного LI білка вакцини є відповідальними за розвиток гуморальної імунної відповіді та формування клітинної імунної пам'яті.

Крім нашої держави, Церварикс зареєстрована і активно використовується в 14 країнах Євросоюзу (в тому числі – в Австрії, Франції, Німеччині, Великобританії, Данії, Швеції та ін.), а також в США, Канаді, Австралії, ОАЕ та інших країнах світу, в яких вакцинація проти ВПЛ включена в державну програму вакцинацій.

Церварикс – не жива ослаблена, а рекомбінантна вакцина, що містить не ДНК ВПЛ, а рекомбінантні LI- протеїни ВПЛ 16 та 18 типів. Тому вакцина є безпечною і внаслідок цього безпечною, вона не може викликати РШМ чи дисплазію.

ВООЗ визнає, що антитіла, що нейтралізують, є основним механізмом захисту від інфекції ВПЛ.

При вакцинації Цервариксом рівні антитіл проти ВПЛ 16 та 18 більш ніж в 11 разів вище, ніж при природній інфекції.

Церварикс викликає утворення та збереження стійкого титру антитіл.

Високий рівень антитіл забезпечує їхню трансудацію з крові до слизової шийки матки.

Антитіла нейтралізують вірус та не дають йому проникнути до клітин.

Спосіб застосування та дози

Первинний курс щеплення бівалентною вакциною складається з трьох доз за схемою – 0 (перша доза), через 1 місяць (друга доза) та через 6 місяців (третя доза) від першої дози. У разі необхідності внесення змін у схему друга доза може бути призначена між 1 місяцем та 2,5 місяцями після першої дози.

Вакцина вводиться внутрішньом'язево в ділянку дельтоподібного м'яза.

Необхідність введення бустерної дози для бівалентної вакцини не встановлена.

За результатами відкритого багатоцентрового клінічного дослідження була доказана висока імуногенність Церварикса і ефективність захисту епітелія шийки матки від ВПЛ – інфекції на протязі 7,3 років.

Гардасил – вакцина для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ 6, 11, 16 і 18 типами.

Склад вакцини містить:

- діючі речовини: рекомбінантні антигени: LI білок ВПЛ у співвідношеннях: тип 6 (20 мкг), тип 11 (40 мкг), тип 16 (40 мкг), тип 18 (20 мкг),
- допоміжні речовини.

Проведення повного курсу вакцинації приводить до утворення специфічних антитіл до чотирьох типів ВПЛ – 6, 11, 16 і 18 – у захисному титрі більш, ніж в 99% вакцинованих на період не менше 36 місяців у всіх вікових групах.

Вакцина **Гардасил** показана до застосування дітям і підліткам у віці від 9 до 17 років і молодим жінкам у віці від 18 до 26 років для попередження захворювань, що викликані ВПЛ 6, 11, 16 та 18 типами.

Вакцина Гардасил вводиться внутрішньом'язево в дельтоподібний м'яз або передньолатеральну ділянку стегна.

Разова доза вакцини для всіх вікових груп становить 0,5 мл.

Рекомендований курс вакцинації складається з 3 доз і проводиться за схемою (0 – 2 – 6 міс.):

перша доза – у призначений день;

друга доза – через 2 міс після першої;

третя доза – через 6 міс. після першої.

Допускається прискорена схема вакцинації, при якій друга доза вводиться через 1 міс. після першого щеплення, а третя – через 3 міс. після другого щеплення.

Дана вакцина володіє практично 100% ефективністю в запобіганні індукованих 6, 11, 16 і 18 типами ВПЛ ракових захворювань статевих органів, епітеліальних дисплазій і генітальних кондилом.

ОБСТЕЖЕННЯ ПЕРЕД ВАКЦИНАЦІЄЮ

Обстеження пацієнтів, що є необхідним для належної процедури вакцинації:

- анамнез;
- фізикальне обстеження;
- дівчата і підлітки до 18 років повинні бути консультовані педіатром;
- жінки від 18 до 55 років повинні пройти обстеження у гінеколога;
- кожна жінка повинна бути обстежена цитологічно, щоб виключити існуюче CIN ураження II та III ступеню або РШМ.



Вакцинація жінок з існуючими ураженнями шийки матки не призводить до прогресування або рецидиву захворювання, оскільки вакцина не містить у собі ДНК онкогенних штамів ВПЛ. Враховуючи етичний аспект вакцинації, не рекомендується вакцинація жінок з цервікальною інтраепітеліальною дисплазією середнього та важкого ступеню.

Тест на ВПЛ інфекцію не потрібен і не впливає на прийняття рішення про вакцинацію.

Детальний анамнез та огляд дуже важливі і перш за все вони повинні містити:

- теперішні дані про стан здоров'я, гострі та хронічні захворювання, що супроводжуються лихоманкою, відстрочують вакцинацію до повного одужання;
- гіперчутливість до ліків та їжі, побічні реакції на попередні вакцинації: у випадку вакцинації проти ВПЛ гіперчутливість до ліків або їжі не є суворим протипоказанням, тоді як побічні реакції під час вакцинації у минулому повинні бути детально проаналізовані (причини та можливість повторних реакцій при вакцинації проти ВПЛ); особлива увага повинна звертатися на серйозні побічні реакції, що загрожують життю або потребують беззаперечної госпіталізації пацієнта; потрібна консультація алерголога – імунолога;
- чи страждає пацієнтка на епілепсію: у випадку наявності епілепсії, пацієнтка повинна не мати нападів протягом року (у тому числі завдяки адекватній терапії), потрібна консультація невропатолога;
- чи страждає пацієнтка на захворювання, що призводять до зниження імунітету, чи лікувалася пацієнтка гідрокортизоном, преднізолоном чи

іншими кортикостероїдами або цитостатиками чи радіотерапевтичними методами протягом останніх 3-х місяців; потрібна консультація алерголога – імунолога;

- імуносупресивні хвороби так само як і іміносупресивне лікування можуть впливати на поствакційний імунітет. Тому необхідне додаткове обстеження у таких випадках. Якщо такі стани не входять до списку протипоказань, вакцина може застосовуватись, хоча ефективність не гарантовано;
- вакцинація не проводиться вагітним жінкам.

Протипоказання до вакцинації

- відома гіперчутливість до будь-яких компонентів вакцини;
- важкі системні захворювання;
- вагітність;
- тромбоцитопенія та інші порушення системи згортання, що можуть спричинити кровотечу у місці ін'єкції;
- фебрильні стани;
- спеціального нагляду та обстеження потребують пацієнти з алергією на багато чинників (атопія).

Побічні ефекти вакцин

Місцеві реакції: біль, почервоніння, припухлість, свербіж у місці введення, висипання, кропив'янка.

Тривалість реакцій не перевищує 5 діб і не потребує призначення медикаментозної терапії.

Загальні: головний біль, запаморочення, короткочасне підвищення температури тіла, нудота, блювання, діарея [18, 23].

Дайджест випускається в рамках інформаційної програми «Зростає Малюк!».

**Реєстрація Міністерства Юстиції України
від 19.11.07, реєстраційний №13328-2212P**

Видається за підтримки МОЗ України, JSI, USAID.

Видавець: Маркетинг-група OS-Direct.

04080, м. Київ-80, а/я 5, тел. +38(044)4929202, e-mail: zm@osdirect.com.ua

Тираж: 4500 примірників. Розповсюджується безкоштовно за попередньою підпискою.



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE



ЗДОРОВ'Я МАТЕРІ І ДИТИНИ  MOTHER & INFANT HEALTH

OSDirect
OPEN • STRONG • DIRECT



№ UA225884
ISO 15189 № 213609

Ліцензія АВ №447607 от 12.02.2009 р.
Свідоцтво про атестацію №ПТ-0275/06 від 28.07.2006 р.

Якісна діагностика - запорука ефективного лікування!

Комплексне рішення медичної лабораторної діагностики

Ми надаємо лікарям всебічну інформаційну та консультативну підтримку, допомогу у виборі лабораторних алгоритмів, інтерпретації та застосуванні отриманих результатів.

Найвища гарантована якість досліджень

Єдина лабораторія в Україні, яка сертифікована згідно міжнародним стандартам для медичних лабораторій ISO 15189:2003, постійно бере участь у міжнародних програмах контролю якості, що є беззаперечним підтвердженням якості досліджень.

Налагоджена доставка та оптимальні строки

Завдяки впровадженню автоматизованої системи управління виробництвом, медичній лабораторії «ДІЛА» вдалося суттєво зменшити строки, необхідні для надання клієнтові результатів досліджень.

Комфортні умови взяття матеріалу у найбільшій в Україні мережі кабінетів для здачі аналізів

МЛ «ДІЛА» - це більше двадцяти кабінетів для здачі аналізів у Києві та близько тридцяти - у містах України. Результати досліджень клієнт отримує зручним для нього шляхом - електронною поштою, факсом, поштою або особисто в кабінеті для здачі аналізів.

Об'єктивна вартість досліджень

Дотримуючись високих стандартів якості, ми уникаємо економії на матеріалах, обладнанні, реактивах та фахівцях, виключаючи тим самим можливість лабораторної помилки - однієї з основних причин збільшення вартості лікування.

Лідерство на ринку лабораторної діагностики України

Ми завжди перші, хто впроваджує в Україні найновіші надбання світової лабораторної діагностики.

Ми гарантуємо індивідуальний підхід до потреб кожного фахівця

Ми готові працювати так, як забажаєте Ви!

- Пренатальна діагностика
- Діагностика порушень репродуктивної сфери
- Комплексна діагностика інфекційних захворювань, в тому числі:
 - Інфекції, що передаються статевим шляхом
 - TORCH-інфекції
- Імунологічні дослідження
- Бактеріологічні та вірусологічні дослідження
- Цитологічні дослідження
- Онкологічні дослідження
- Діагностика цукрового діабету
- Тиреоїдна панель
- Панель аутоімунології
- Біохімічні дослідження
- Загальноклінічні дослідження



Україна, м. Київ, 01103, вул. проф. Підвисоцького, 6а
Консультативна служба для лікарів: (044) 331 21 31
Інформаційна служба: (044) 531 94 91, 531 94 89
www.dila.com.ua

