

Оліферук Юлія Сергіївна,

лікар-інтерн акушер-гінеколог,

КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” Чернівецької обласної ради
м. Чернівці, Україна**Токар Петро Юрійович,**

доктор філософії, асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології,

Буковинський державний медичний університет

tokar.petro@bsmu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0002-5862-4532>

м. Чернівці, Україна

Вірус папіломи людини як основний чинник у виникненні дисплазії шийки матки

Вступ. Серед онкологічних захворювань рак шийки матки посідає друге місце після раку молочної залози та онкологічної смертності жінок в Україні. Дисплазія шийки матки є передраковим захворюванням, яке асоціюється з вірусом папіломи людини, а саме з високоонкогенними штамами. Незважаючи на виражену асоціацію ВПЛ з раком шийки матки, одного ВПЛ недостатньо для того, щоб ініціювати пухлинний процес. Передпухлинні стани з низьким ступенем диференціації на тлі ВПЛ-інфекції не завжди прогресують в інвазивний рак. Різноманітні чинники, такі як імунітет, гормональний дисбаланс, коінфекція з іншими імунodefіцитними станами також відіграють свою роль. При дисплазії шийки матки порушується дозрівання та диференціація клітин плоского багатошарового епітелію. Ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів є фактором ризику зараження вірусом папіломи людини.

Мета дослідження – здійснити аналіз даних світової літератури стосовно ролі вірусу папіломи людини, як чинника виникнення дисплазії шийки матки.

Результати досліджень та їх обговорення – дисплазія шийки матки – захворювання, при якому порушується будова, диференціація та дозрівання клітин багатошарового плоского епітелію шийки матки. Дисплазія шийки матки є досить поширеним станом серед жінок репродуктивного віку, особливо у віці 25–35 років, коли найбільший ризик ураження тканин шийки матки асоціюється з активною реплікацією вірусу папіломи людини (ВПЛ). Вважається, що цей стан зустрічається у 1–5% жінок, які проходять скринінгові обстеження. Однак частота дисплазії серед жінок, які не регулярно проходять скринінг, може бути вищою. Для цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на цитологічному та гістологічному рівні характерно акантоз, гіперкератоз, паракератоз, порушення структури кліти (ядерний поліморфізм, зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення в бік ядра, вакуалізація).

Висновки. Дисплазія шийки матки та рак шийки матки залишаються значною проблемою в охороні здоров'я, попри досягнення у профілактиці, діагностиці та лікуванні. Однією з основних причин виникнення цих захворювань є інфікування онкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ), зокрема 16 та 18 типами. Скринінгові програми спрямовані на раннє виявлення передракових захворювань шийки матки та раку, зменшення захворюваності та смертності. Цитологічні аномалії в мазках (дискаріоз) певною мірою корелюють з гістологічною аномалією (CIN). Широке охоплення вакцинацією, регулярного скринінгу та вдосконалення методів лікування допоможе зменшити захворюваність на передракові стани та рак шийки матки.

Ключові слова: дисплазія шийки матки, вірус папіломи людини, дискаріоз, імунodefістохімія, онкогенні білки, жінки, лікування, профілактика.

Oliferuk Yuliia Serhiivna, intern obstetrician-gynaecologist MNE ‘Chernivtsi Regional Perinatal Centre’ of the Chernivtsi Regional Council, Chernivtsi, Ukraine

Tokar Petro Yuriiovych, Assistant at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Bukovinian State Medical University, tokar.petro@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-5862-4532>, Chernivtsi, Ukraine

Human papillomavirus as a major factor in the development of cervical dysplasia

Introduction. Among oncological diseases, cervical cancer ranks second after breast cancer and is the leading cause of cancer mortality among women in Ukraine. Cervical dysplasia is a precancerous disease associated with human papillomavirus, specifically with highly oncogenic strains. Despite the strong association of HPV with cervical cancer, HPV alone is not sufficient to initiate the tumour process. Pre-tumour conditions with a low degree of differentiation in the setting of HPV infection do not always progress to invasive cancer. Various factors such as immunity, hormonal imbalance, and co-infection with other immunodeficiency conditions also play a role. In cervical dysplasia, the maturation and differentiation of squamous cells is impaired. Early sexual activity and frequent change of sexual partners are risk factors for human papillomavirus infection.

The purpose of the study is to analyse the world literature on the role of human papillomavirus as a factor in the development of cervical dysplasia.

Research results and their discussion – cervical dysplasia is a disease that disrupts the structure, differentiation, and maturation of cells of the cervical squamous epithelium. Cervical dysplasia is a fairly common condition among women of reproductive age, especially at the age of 25-35, when the highest risk of cervical tissue damage is associated with active replication of human papillomavirus (HPV). It is believed that this condition occurs in 1-5% of women undergoing screening examinations. However, the incidence of dysplasia among women who do not regularly undergo screening may be higher. Cervical intraepithelial neoplasia at the cytological and histological level is characterized by acanthosis, hyperkeratosis, parakeratosis, and cell structure disorders (nuclear polymorphism, changes in the nuclear-cytoplasmic ratio towards the nucleus, vacuolation).

Conclusions. Cervical dysplasia and cervical cancer remain a significant health problem despite advances in prevention, diagnosis and treatment. One of the main causes of these diseases is infection with oncogenic strains of human papillomavirus (HPV), in particular types 16 and 18. Screening programmes are aimed at early detection of cervical precancerous lesions and cancer, reducing morbidity and mortality. Cytological abnormalities in smears (dyskaryosis) correlate to some extent with histological abnormality (CIN). Widespread vaccination coverage, regular screening, and improved treatment methods will help reduce the incidence of precancerous conditions and cervical cancer.

Key words: cervical dysplasia, human papillomavirus, dyskaryosis, immunohistochemistry, oncogenic proteins, women, treatment, prevention.

Вступ. Дисплазія шийки матки є передраковим станом, який може прогресувати до раку шийки матки, якщо його вчасно не діагностувати та не лікувати. Сучасні дослідження вказують на те, що основним етіологічним фактором розвитку дисплазії є вірус папіломи людини (ВПЛ) [1].

Швидкість прогресування патології залежить від віку, імунної систем, гормонального фону та наявності супутніх захворювань. Щороку в Україні близько 3000 нових випадків раку шийки матки, причиною значної частини яких є тривала дисплазія, викликана вірусом папіломи людини (ВПЛ) високого онкогенного ризику. За оцінками, близько 15% жінок мають різні форми дисплазії шийки матки, але через відсутність симптомів багато випадків залишаються не виявленими [2]. Згідно з систематичним оглядом і мета-аналізом 2023 року, глобальна поширеність дисплазії шийки матки оцінюється на рівні 6–8% серед загального населення жінок репродуктивного віку. У країнах із середнім і низьким рівнем доходу через обмежений доступ до скринінгу та лікування інфекції вірусу папіломи людини (ВПЛ), цей показник може бути вищим [3]. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2021 році захворюваність на рак шийки матки становила 17,9 випадків на 100 000 жіночого населення, а смертність 7,9 на 100 000. У світі приблизно 5% жінок мають діагностовану тяжку дисплазію (CIN 3), що може прогресувати до раку за відсутності лікування [4].

Виклад основного матеріалу дослідження. Дисплазія шийки матки – захворювання, при якому порушується будова, диференціація та дозрівання клітин багатошарового плоского епітелію шийки матки. Дисплазія шийки матки є досить поширеним станом серед жінок репродуктивного віку, особливо у віці 25–35 років, коли найбільший ризик ураження тканин шийки матки асоціюється з активною реплікацією вірусу папіломи людини (ВПЛ). Вважається, що цей стан зустрічається у 1–5% жінок, які проходять скринінгові обстеження. Однак частота дисплазії серед жінок, які не регулярно проходять скринінг, може бути вищою. Для цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на цитологічному та гістологічному рівні характерно акантоз, гіперкератоз, паракератоз, порушення структури кліти (ядерний поліморфізм, зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення в бік ядра, вакуалізація) [5]. Акантоз – це процес збільшення кількості плоских епітеліальних клітин внаслідок їх проліферації за рахунок парабазального шару. Паракератоз – порушення процесів зроговіння епітелію зі збереженими ядрами та появою на поверхні багатошарового плоского епітелію кількох рядів епітеліальних клітин. Клітини не виробляють кератогіалін. Гіперкератоз – поява на поверхні багатошарового плоского епітелію шару кератину, представленого тонкими без'ядерними структурами У цитоплазмі клітин міс-

титься кератогіалін [6]. Дискаріоз – зміни клітин, що відповідають передраковим станам: збільшення ядра, гіперхромазія, патологічні мітози, ядра можуть бути різного розміру, нерівномірний розподіл хроматину, вакуалізація тощо. Дисплазія шийки матки може перебігати з прогресуванням змін (збільшення кількості атипичних клітин), стабілізацією процесу або регресом захворювання [7].

Ризик інфікування ВПЛ зростає за наявності наступних факторів:

- Ранній початок статевого життя.
- Часта зміна статевих партнерів.
- Велика кількість пологів, що призводить до травматизації шийки матки.
- Імунодефіцитні стани (ВІЛ-інфекція, імуносупресивна терапія).
- Куріння, яке знижує місцевий імунітет.
- Відсутність вакцинації проти ВПЛ.
- Наявність місцевих подразників (виділення з піхви, уретри, прямої кишки при різних патологічних станах)
- Хронічні захворювання органів малого тазу, ендометріоз.

Більшість пухлин шийки матки мають епітеліальне походження і спричинені онкогенними штамами ВПЛ. Вірус папіломи людини тропний до клітин плоского епітелію зони трансформації. Більшість інфекції асоційованих з ВПЛ є тимчасовими й усуваються протягом кількох місяців завдяки імунній реактивності. Однак частина збудників не ліквідується, і деякі з них спричиняють плоскоклітинні внутрішньоepітеліальні ураження (SIL), які передують розвитку раку шийки матки. Рак шийки матки виникає в результаті багатоетапного процесу від дисплазії легкого ступеня до дисплазії важкого ступеня на фоні персистуючої папіломавірусної інфекції, де цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, преінвазивний та інвазивний рак послідовно змінюють один одного протягом багатьох років [8].

В даний час ідентифіковано понад 200 різних типів ВПЛ, з яких 40 інфікують аногенітальну ділянку. Серед типів ВПЛ-інфекції виділяють високоонкогенні штами: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 типи вірусу та низькоонкогенні: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 61 [9].

Папіломавірусна інфекція – захворювання, причиною якого є вірус папіломи людини (Human Papillomavirus). Назва родини Papillomaviridae походить від двох латинських слів: papilla- сосок, oma- пухлина. Це є ДНК вмісний вірус, діаметром 50–55 нм, не містить зовнішньої ліпідної оболонки – суперкапсид, сферичної форми, має двохниткову ДНК, що містить 8000 пар нуклеотидів. Вірусна частинка складається з ДНК та білкової оболонки (капсиду). Капсид утворений з двох шарів структурних білків, має ікосаедричний тип симетрії [10]. Внутрішні білки,

з'єднані з ДНК, являють собою клітинні гістони, а поверхневі (зовнішні) білки – типоспецифічні антигени. Геном ВПЛ має 8 ранніх генів (E1 – E8) та 2 пізніх гени (L1 та L2). Білки L1 та L2 формують вірусний капсид та відіграють важливу роль в процесі інфікування клітини. L1 основний білок капсиду, який забезпечує прикріплення вірусу до клітини. L2 допоміжний білок, що сприяє транспорту вірусної ДНК у ядро клітини. E1 білок бере участь у ініціації реплікації вірусної ДНК. E2 регулює експресію інших вірусних генів і підтримує стабільну реплікацію вірусного геному. E4 бере участь у руйнуванні цитоскелета, що сприяє вивільненню вірусних частинок (віріонів). E5 модулює клітинний цикл. E6 онкогенний білок, що інгібує протеїн p53, блокує апоптоз і дозволяє виживати інфікованим клітинам. E7 другий онкогенний білок, що інактивує ретинобластомний білок (Rb), стимулюючи неконтрольований поділ клітин. Відомості, щодо функцій білків E3 та E8 на сьогодні обмежені [11]. Основний інтерес представляють білки E2, E6 та E7, які беруть участь у канцерогенезі. У заражених клітинах вірусний геном може існувати у двох формах: епісомальній та інтегрованій. Епісомальна форма потрібна для реплікації вірусу і збірки віріонів та характерна для доброякісних форм. При цьому геном ВПЛ існує як незалежна циркулярна дволанцюгова ДНК у ядрі клітини господаря, але не інтегрується в її хромосоми. Імунна система може ефективніше розпізнавати та знищувати інфіковані клітини при епісомальній формі. При інтегрованій формі геном ВПЛ вбудовується у ДНК клітини господаря, зокрема в критичні ділянки хромосом. Інтеграція зазвичай асоціюється з високоонкогенними штамами (наприклад, 16 і 18) і відбувається на пізніх стадіях інфекції. Ця форма супроводжується генетичними порушеннями (мутаціями) в клітинах господаря, що створює передумови для канцерогенезу. Інтеграція геному ВПЛ є важливим етапом у прогресуванні інфекції до високого ступеня дисплазії (CIN 2,3) та раку [12].

Роль білків E6 та E7 у порушенні клітинного циклу та розвитку атипії

Білки E6 та E7 вірусу папіломи людини (ВПЛ) відіграють ключову роль у порушенні нормального клітинного циклу, що є центральним механізмом у розвитку атипії та передракових змін у тканинах шийки матки. Ці білки синтезуються онкогенними типами ВПЛ, зокрема 16 та 18, і є головними факторами вірусного канцерогенезу.

Білок E6 взаємодіє з білком p53 – головний компонент внутрішньоклітинного антиканцерогенезу, що відповідає за контроль клітинного циклу, репарацію ДНК і апоптоз. Зниження p53 призводить до втрати контролю над апоптозом, що дозволяє клітинам із пошкодженою ДНК продовжувати поділ. Збільшується ризик накопичення генетичних мутацій, що сприяє розвитку атипових клітин [13]. Білок E7 зв'язується з ретинобластомним білком (Rb), основною функцією якого є регуляція переходу клітини з фази G1 до S у клітинному циклі, внаслідок чого настає безконтрольний поділ клітини. Дія E6 та E7 є синергічною: E6 блокує апоптоз, а E7 стимулює неконтрольований поділ клітин. Разом ці білки створюють умови для персистенції

інфекції ВПЛ та прогресування дисплазії до передракових станів (CIN 2,3) або інвазивного раку шийки матки. Окрім порушення регуляції клітинного циклу, білки E6 та E7 впливають на цитоскелет і міжклітинні контакти, сприяючи втраті нормальної тканинної структури [14].

Наявність онкогенних білків E6 та E7 є діагностичним маркером високоонкогенних типів ВПЛ, а їхня активність визначає ризик прогресування інфекції до дисплазії або раку.

Таким чином, пошкодження білка p53 і ретинобластомного білка (Rb) дозволяє змінити клітині плоского епітелію безконтрольно ділитися, накопичувати мутації і ставати раковими клітинами. Одночасно накопичується білок p16, який є маркером малігнізації [15].

Білок p16 (також відомий як інгібітор циклоінгібуючої кінрази 2A) контролює клітинний цикл. Його функція полягає у стримуванні клітинної проліферації через контроль роботи циклоінгібуючих кіназ (CDK), які регулюють фази клітинного циклу. Тому p16 є ключовим білком у запобіганні неконтрольованому клітинному поділу. Надмірна експресія p16 пов'язана з агресивними пухлинами, особливо в тих ділянках, де інфекція ВПЛ є частою. Імуногістохімічне дослідження на p16 використовується для оцінки наявності ВПЛ-асоційованої дисплазії (наприклад CIN2,3). Позитивне забарвлення на p16 корелює з високоонкогенними типами ВПЛ [16].

Патогенез дисплазії шийки матки

Дисплазія шийки матки (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, CIN) розвивається через складну взаємодію між вірусом папіломи людини (ВПЛ) та клітинами епітелію шийки матки. Основні етапи патогенезу:

1. Інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ). ВПЛ передається переважно статевим шляхом і інфікує базальний шар плоского багатошарового епітелію через мікротравми слизової шийки матки. Основна роль належить високоонкогенним штамам ВПЛ (16 та 18 типи), які сприяють розвитку неопластичних змін.

2. Інтеграція вірусної ДНК у геном клітини та експресія білків E6 та E7. У процесі інфекції високоонкогенні типи ВПЛ можуть інтегрувати свою ДНК у геном клітини господаря. Це є ключовим моментом у прогресуванні від доброякісних змін до дисплазії та раку шийки матки. Вірусні онкопротеїни E6 і E7 зв'язуються з білками – супресорами пухлин: p53 і Rb, що призводить до порушення контролю клітинного циклу.

3. Порушення клітинного циклу. E6 інактивує пухлинний білок p53, що порушує процес апоптозу. E7 зв'язується з білком Rb, блокуючи його здатність інгібувати клітинний цикл. Це призводить до неконтрольованого поділу клітин.

4. Морфологічні зміни епітелію. Ураження клітин епітелію призводить до аномальних змін ядра, структури цитоплазми, порушення дозрівання клітин, зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення тощо. На ранніх стадіях (CIN 1) аномалії обмежуються базальним шаром епітелію, тоді як прогресування до CIN 2 або CIN 3 включає більш глибокі шари.

5. Хронічний запальний процес. Вірусна інфекція викликає хронічний запальний процес, який посилює

оксидативний стрес і сприяє накопиченню генетичних пошкоджень.

6. Прогресування дисплазії. У разі відсутності лікування дисплазія може прогресувати: CIN1 часто регресує спонтанно, CIN2,3 має високий ризик переходу до інвазивного раку шийки матки.

Фактори, що впливають на патогенез:

- Імунний статус: пригнічення імунітету, наприклад, унаслідок ВІЛ-інфекції.
- Куріння: підвищує оксидативний стрес і порушує місцевий імунітет.
- Генетична схильність: індивідуальні відмінності у відповідь на ВПЛ-інфекцію [17, 18].

Класифікація дисплазії шийки матки

Класифікація плоскоклітинної внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки, рекомендована Американським товариством патологів та кольпоскопістів (ASCCP), ґрунтується на оцінці ступеня ураження епітелію шийки матки і використовується для стандартизації діагностики та лікування. Основу цієї класифікації становлять результати цитологічного дослідження (ПАП-тест), гістологічного аналізу та кольпоскопії [19].

Цитологічна класифікація згідно з Bethesda System 2014, розроблена в Національному інституті раку США:

Нормальний результат: Відсутність аномальних змін у клітинах.

Атипові плоскоклітинні клітини (ASC):

– ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance): Клітини з незрозумілими аномаліями, нехарактерними для дисплазії.

– ASC-H (Atypical Squamous Cells – cannot exclude HSIL): Атипові клітини плоского епітелію, які можуть свідчити про високоступеневу плоскоклітинну інтраепітеліальну ураженість.

Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія (SIL):

– LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion): Зміни, що найчастіше пов'язані з транзитною ВПЛ-інфекцією (CIN1). Епісомальна форма інфікування ВПЛ.

– HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion): Ураження, які потенційно можуть прогресувати до раку (CIN2,3). Інтегрована форма інфікування ВПЛ.

Плоскоклітинний рак (Squamous Cell Carcinoma): Малігнізація плоскоклітинних клітин.

Оцінка циліндричного епітелію шийки матки:

– AGC-US (Atypical glandular cells of undetermined significance) – атипові клітини залозистого епітелію неясного значення.

– AGC (favour neoplastic Atypical glandular cells, favour neoplastic) – атипові клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію.

– AIS (Endocervical adenocarcinoma in situ) – ендокервікальна фденокарцинома in situ.

– Adenocarcinoma – аденокарцинома [20].

Гістологічна дворівнева класифікація (CIN):

1. LSIL (CIN1: легка дисплазія) характеризується диспластичними змінами у базальному шарі плоского епітелію та койлоцитозом поверхневих шарів епітелію. Ураження 1/3 товщини епітелію.

2.1. HSIL (CIN 2: помірна дисплазія) дисплазія поширюється на проміжний шар епітелію: варіабельність розмірів клітин і ядер, неоднорідний розподіл хроматину і наявність фігур мітозу, іноді атипових. Поверхневий шар клітин при CIN 2 все ще залишається диференційованим, із поодинокими ознаками койлоцитозу. Ураження 2/3 товщини епітелію

2.2. HSIL (CIN 3: важка дисплазія або карцинома in situ) характеризується майже повним порушенням диференціації, ще більшою зміною розмірів клітин і ядер, гетерогеністю хроматину, порушенням орієнтації клітин і атиповими фігурами мітозу. Ці зміни поширюються майже на всі шари епітелію. Койлоцитоз зазвичай відсутній [21].

Важливо, LSIL трапляється у 10 разів частіше, ніж HSIL. Хоча HSIL є передраковим станом, більшість із них не трансформуються у злоякісну пухлину. Ведення пацієнтів буде залежати від гістологічного дослідження. Класифікація плоскоклітинної неоплазії шийки матки за ASCCP є важливим стандартом для діагностики та лікування. Вона дозволяє визначати ризик прогресування захворювання та вибудовувати відповідний алгоритм дій – від спостереження до інвазивного лікування [22].

Діагностика дисплазії шийки матки

Діагностика дисплазії шийки матки базується на комплексному підході, що включає скринінгові методи, підтвердження діагнозу за допомогою морфологічних і молекулярних досліджень.

Скринінгові методи (первинне тестування на ВПЛ та/або ПАП-тест)

Скринінг раку шийки матки є ключовим заходом для виявлення передракових станів і раку шийки матки на ранніх стадіях. Американське товариство онкологів (ACS) надає сучасні рекомендації щодо скринінгу, спрямовані запобігти розвитку інвазивного раку шийки матки. Цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія (CIN) розвивається в зоні трансформації шийки матки. Розуміння зони трансформації є основним ключем скринінгу раку шийки матки. Ендокервікс висталений одношаровим циліндричним епітелієм, який секретуює слиз, зливається з багашаровим плоским епітелієм в ділянці зовнішнього вічка. Під впливом естрогену частина ендокервікального епітелію вивертається, в результаті чого циліндричний епітелій стає видимим на екзокервіксі [23]. Під впливом кислого середовища піхви, залозисті клітини піддаються плоскоклітинній метаболічній, утворюючи ділянку, яка називається зоною трансформації. В цій зоні найчастіше виникають пухлини, і саме з цієї ділянки беруть матеріал для цитологічного дослідження. Клітини ендокервіксу та екзокервіксу досліджують під мікроскопом на наявність цитологічних аномалій – дискеріозу.

У Великій Британії існує організована систематична комп'ютеризована програма скринінгу населення з національними рекомендаціями щодо скринінгу жінок віком від 25 до 65 років. Рекомендації ACS щодо скринінгу (оновлені у 2020 році). Скринінг до 25 років не рекомендований, оскільки у молодих жінок частіше зустрічаються транзиторні ВПЛ-інфекції, які зазвичай не призводять до раку [24]. У віці до 25 років вища

захворюваність на ВПЛ, але і висока регресія інфекції, тому є ризик пов'язаний з надмірним лікуванням передракових станів шийки матки. Рекомендовано з 25 до 65 років пройти первинний тест на ВПЛ кожні 5 років (з використанням FDA-схваленого тесту). Якщо немає змоги пройти первинне тестування на ВПЛ рекомендовано ко-тестування (ВПЛ-тест та ПАП-тест) кожні 5 років або ПАП-тест кожні 3 роки. Скринінг можна припинити у віці 65 років, якщо: результати попередніх скринінгів були нормальними (три послідовні негативні ПАП-тести або два негативні ВПЛ-тести за останні 10 років, причому останній – протягом останніх 5 років) та немає в анамнезі дисплазії високого ступеня або раку протягом останніх 25 років. Жінки з імунодефіцитом або ВІЛ необхідний раніший скринінг, починаючи з 21 року. Жінки, вакциновані проти ВПЛ скринінг проводиться за тими ж принципами, що й для невакцинованих [25].

Первинному тестуванню на ВПЛ надається більший пріоритет, тому що поява ВПЛ-інфекції є основним фактором ризику раку шийки матки. Первинний тест на ВПЛ дає змогу раніше і точніше виявляти жінок із високим ризиком дисплазії чи раку.

Методика первинного тестування на ВПЛ

Використовуються молекулярні методи, такі як ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція), для виявлення онкогенних штамів ВПЛ у клітинах шийки матки. Первинне тестування на ВПЛ дозволяє виявляти жінок із ризиком передракових станів задовго до появи цитологічних змін. Якщо результати тесту негативні, подальше тестування рекомендується повторити через 5 років. Для жінок до 25 років тестування на ВПЛ зазвичай не рекомендується, оскільки інфекції у цій групі часто є транзиторними і рідко призводять до раку [26].

Цитологічна діагностика – це метод виявлення передракових та ракових клітин шийки матки та піхви. Цитологічна діагностика на склі полягає в мікроскопічному дослідженні мазків, отриманих з трьох ділянок: на межі БПЕ та ЦЕ, з поверхні вагінальної частини шийки матки, а також з нижньої третини ендцервікса. Готують мазки таким чином: спершу фіксують в суміші Нікіфорова (95% етиловий спирт та ефір у рівних співвідношеннях) протягом 30 хв., далі фарбують за Папаніколау.

Під час оцінювання результатів цитологічного дослідження використовують класифікацію результату тесту Папаніколау:

- 1-й клас нормальна цитологічна картина.
- 2-й клас зміна клітинних елементів зумовлена запальним процесом у піхві та/або ШМ.
- 3-й клас є поодинокі клітини зі зміненням ядерно-цитоплазматичним співвідношенням.
- 4-й клас виявляють окремі атипів клітини (збільшення ядра, базофільна цитоплазма).
- 5-й клас у мазку є численні атипів клітини [27].

Рідина цитологія (LBC, liquid-based cytology) є модифікованим методом цитологічного дослідження на склі. При даній технології матеріал поміщається в спеціальний контейнер з стабілізуючим розчином, далі центрифугується від відділення слизу, крові, лейкоцитів. Епітеліальні клітини, що залишилися наносять тонким

шаром на скло та піддають візуальному дослідженню. Рідина цитологія має вищу чутливість у виявленні передракових станів та раку. У країнах із розвинутою системою охорони здоров'я рідина цитологія є стандартом. Можливість одночасного тестування на вірус папіломи людини (ВПЛ) або інших інфекцій (інтерпретація результатів згідно класифікації Bethesda System 2014 р.) [28].

Кольпоскопія

- Проводиться після аномальних результатів ПАП-тесту чи позитивного ВПЛ-тесту.
- Дозволяє оглянути під мікроскопом стан епітелію шийки матки, піхви.
- Виявити локалізацію та межі вогнища ураження.
- Диференціювати доброякісні зміни від підозрілих щодо злоякісності.
- Для розширеної кольпоскопії використовують проби з оцтовою кислотою та йодом (проба Шиллера), які допомагають візуалізувати зони атипії.

Гістологічне дослідження

- Взяття тканниного зразка для морфологічного дослідження шляхом прицільної біопсії під контролем кольпоскопії, шляхом ексцизії, кюретажу або в результаті більш об'ємних операцій.

– Гістологія розглядає клітини, як тканину і аналізує архітектуру.

– Показано при наявності підозрілих ділянок під час кольпоскопії.

– Біопсія буває двох видів: точкова (punch-biopsy) і ексцизійна (розширена).

– Дозволяє встановити точний діагноз і визначити ступінь ураження (CIN 1, CIN 2, CIN 3) для подальшої тактики ведення [29].

Молекулярні методи

– Імуногістохімія для визначення білків, пов'язаних з онкогенезом (наприклад, p16, Ki-67) для оцінки прогресії ураження.

– Дослідження рівня експресії маркерного онкобілка E7 та E6 за допомогою іменферментного дослідження.

Лікування внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки

Вибір методу лікування залежить від ступеня дисплазії (CIN1, CIN2, CIN3), віку, репродуктивних планів і супутніх захворювань пацієнтки. CIN1 зазвичай потребує спостереження шляхом ПАП-тестування, повторної кольпоскопії чи біопсії. Аномалії легкого ступеня зазвичай проходять самостійно. CIN2, CIN3 необхідно лікувати із використанням ексцизійного методу з подальшим гістологічним дослідженням матеріалу.

Профілактика

Профілактика передракових захворювань та раку шийки матки передбачає три рівні: первинний, вторинний, та третинний, кожен з яких спрямований на різні етапи запобігання розвитку патології.

1. Первинна профілактика спрямована запобігти інфікуванню ВПЛ та розвитку дисплазії шийки матки.

– Вакцинація. На сьогодні доступні три основні вакцини: Cervarix (16,18 типи ВПЛ), Gardasil 4-валентна (16, 18, 6, 11 типи ВПЛ), і Gardasil 9-валентна (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 типи ВПЛ).

- Підвищення обізнаності населення про ВПЛ, шляхи його передачі та прояви.
 - Використання презервативу при статевому житті.
 - Відмова від куріння.
 - 2. Вторинна прпрофілактика.
 - Передбачає виявлення передракових станів шийки матки на ранніх стадіях.
 - Скринінгові програми (тестування на ВПЛ, ПАП-тест).
 - 3. Третинна профілактика.
 - Лікування та попередження ускладнень дисплазії або раку шийки матки за допомогою сучасних методів (кріотерапія, лазерна абляція, ЛЕЕР, конізація).
 - Спостереження та контроль за жінками, які перенесли передракові стани ШМ.
- Профілактичні заходи, що включають вакцинацію, скринінгові програми та адекватне лікування, є ключовими для боротьби з ВПЛ та дисплазією шийки матки.

Поєднання первинної, вторинної та третинної профілактики значно знижує захворюваність і смертність від цієї патології [30].

Висновки з дослідження. Дисплазія шийки матки та рак шийки матки залишаються значною проблемою в охороні здоров'я, попри досягнення у профілактиці, діагностиці та лікуванні. Однією з основних причин виникнення цих захворювань є інфікування онкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ), зокрема 16 та 18 типами. Скринінгові програми спрямовані на раннє виявлення передракових захворювань шийки матки та раку, зменшення захворюваності та смертності. Цитологічні аномалії в мазках (дискаріоз) певною мірою корелюють з гістологічною аномалією (CIN). Широке охоплення вакцинацією, регулярного скринінгу та вдосконалення методів лікування допоможе зменшити захворюваність на передракові стани та рак шийки матки.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи:

Оліферук Ю.С. – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Токар П.Ю. – ідея, аналіз літератури.

ЛІТЕРАТУРА

1. Beniuk V, Heriak S, Honcharenko V, Hrynevych O, Hodlevska N, Pyrohova V, Revenko O, Sukhanova A, Shalko M. Efektyvnyi dosvid likuvannia zakhvoriuvan, sprychynenykh virusamy papilomy liudyny, u zhinok reproduktyvnoho viku. RZZh [internet]. 20, Lystopad 2024 [tsyt. za 28, Liutyi 2025];(8):61-8. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/320087> [In Ukrainian]
2. Zarichanska Kh. Evaluation of the effectiveness of HPV genotyping in the primary screening of cervical pathology. par [Internet]. 2024 Dec. 4 [cited 2025 Feb. 28];4(3-2):36-45. Available from: <https://www.par.org.ua/index.php/par/article/view/230> [In Ukrainian]
3. Kurtash NIa, Bakhmatiuk IV. Vzaimozv'язok mizh infikuvanniam virusom papilomy liudyny ta problemamy z fertylnistiu zhinok ta cholovikiv u podruznykh parakh. ZKEM [internet]. 28, Berezen 2024 [cited 28, Liutyi 2025];(1):120-4. Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14533> [In Ukrainian]
4. Yakymchuk Y. Muramyl peptides in the complex treatment of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. RE [Internet]. 2021Nov.25 [cited 2025Feb.28];(61):89-94. Available from: <https://reproduct-endo.com/article/view/246765>
5. Stoler M, Wright, Jr. T, Sharma A. High-risk human papillomavirus testing in women with ASCUS cytology: results from The ATHENA HPV study. RE [Internet]. 2021Mar.31 [cited 2025Feb.28];(57):93-8. Available from: <https://reproduct-endo.com/article/view/229050>
6. Sliepichko AM, Deikalo IM. Polimorfizm ekzofitnykh form papilomavirusnoi infektsii u khvorykh na hostrokintsevi kondylomy anohenitalnoi dilianky. ShKh [internet]. 18, Liutyi 2022 [cited 01, Berezen 2025];(4):72-7. Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/surgery/article/view/12719> [In Ukrainian]
7. Burka O, Tutchenko T, Kudlai O, Martirosova T, Marynychyna I. Skryninh VPL-asotsiiiovanykh neoplazii – tse ne lyshe tservikalnyi. Suchasni pidkhody do skryninhu analnoho raku. RZZh [internet]. 20, Lystopad 2024 [tsyt. za 01, Berezen 2025];(8):24-30. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/320076> [In Ukrainian]
8. Ilchenko V, Kiziun M, Syzova L, Ilchenko M, Ketova O. Aktualnist problemy poshyrennia papilomavirusu na suchasnomu etapi. RZZh [internet]. 31, Traven 2024 [tsyt. za 01, Berezen 2025];(4):16-21. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/308991> [In Ukrainian]
9. Bordoy JC, de Santiago García J, González MA, Carter DD, Ruiz GF, Ferreira CG, González Rodríguez SP, Soteras MG, Lamela EM, Gil-Antuñano SP, Romo de los Reyes JM, del Pilar Sanjuán Cárdenas M, Cogollor LS, del Villar Vázquez AE. Efekt bahatokomponentnoho vahinalnoho heliу na osnovi trametesu riznobarvnoho u zhinok iz khvorobamy shyiky matky, pov'язanymy z VPL: prospektyvne doslidzhennia v umovakh realnoi klinichnoi praktyky PAPILOBS. RZZh [internet]. 30, Veresen 2024 [tsyt. za 01, Berezen 2025];(6):82-9. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/313550>
10. Mykhailishyn HI, Volch IR, Klymniuk SI, Pokryshko OV. Analiz vydovoho skladu mikroorhanizmiv pry dysbiozi vahyny ta shliakhy yoho korektsii. ZKEM [internet]. 24, Zhovten 2024 [cited 01, Berezen 2025];(3):68-73. Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14708> [In Ukrainian]
11. Beniuk V, Hinzburh V, Honcharenko V, Nykoniuk T, Laskava T, Usevych I, Rossovska M. Farmakolohichna korektsiia imunolohichnykh porushen u zhinok perymenopauzalnoho viku z retsydyvnoiu tservikalnoiu intraepitelialnoiu neoplaziieiu,

- asotsiiiovanoiu z papilomavirusnoiu infektsiieiu. RZZh [internet]. 18, Cherven 2024 [tsyt. za 01, Berezen 2025];(3):68-76. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/306410> [In Ukrainian]
12. Serrano L, López A, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, Coronado P, de la Fuente J, López J, Vanrell C, Cortés J. Efektyvnist mistsevoho likuvannia VPL-asotsiiiovanoi patolohii shyiky matky u zhinok za dopomohoiu vahinalnoho heliu na osnovi Coriolus versicolor. RZZh [internet]. 31, Traven 2023 [tsyt. za 01, Berezen 2025];(3):29-35. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/283783>
13. Manzhura O, Maievska I. Likuvannia ta rehabilitatsiia patsientok iz tservikalnoiu intraepitelialnoiu neoplaziieiu tiazhkoho stupenia. RZZh [internet]. 30, Lystopad 2023 [tsyt. za 01, Berezen 2025];(8):7-14. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/297787> [In Ukrainian]
14. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Dosvid ta otsinka efektyvnosti vaksynatsii proty VPL na prykladi Shvetsii: Informatsiia na pidstavi danykh statii «Suttieve znyzhennia chastoty poshyrennia borodavok na statevykh orhanakh u zhinok ta cholovikiv protiahom shesty rokiv pislia vaksynatsii proty VPL u Shvetsii». RZZh [internet]. 31, Traven 2023 [tsyt. za 03, Berezen 2025];(3):13-7. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/283782>
15. Sereda K. Patolohiia tservikalnoho epiteliu u zhinok z riznymi formamy bezplidnosti. RZZh [internet]. 30, Cherven 2023 [tsyt. za 03, Berezen 2025];(4):44-9. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/285764> [In Ukrainian]
16. Dunaevskaya VV, Tatarchuk TF, Zakharenko NF. Suchasnyi pohliad na etiologiiu ta patohenez peredrakovykh zakhvoriuvan i raku vulvy. ZKEM [internet]. 12, Liutyi 2021 [cited 03, Berezen 2025];(4):84-9. Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/11759>
17. Krotik O. Clinical analysis of somatic and reproductive anamnesis of pregnant women with sexually transmitted infections in the case history. par [Internet]. 2021 Dec. 15 [cited 2025 Mar. 3];1(4):24-3. Available from: <https://par.org.ua/index.php/par/article/view/48>
18. Kartashov S, Bazarynska T. Profilaktyka prohrusuvannia tservikalnoho kantserohenezu na etapi pisliaoperatsiinoi rehabilitatsii. RZZh [internet]. 30, Lypen 2021 [tsyt. za 03, Berezen 2025];(6):38-42. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/244376> [In Ukrainian]
19. Beniuk V, Honcharenko V, Laskava T, Shcherba O, Lastovetska L, Nykoniuk T, Maidannyk I, Veretelnik Ya. Osoblyvosti mikrobiomu pikhyv ta funktsionalnoi aktyvnosti epitelialnykh klityn pry tservikalnii intraepitelialnii neoplazii shyiky matky u zhinok perymenopauzalnoho viku. RZZh [internet]. 30, Cherven 2023 [tsyt. za 03, Berezen 2025];(4):66-73. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/285767> [In Ukrainian]
20. Kostiuk I. Vplyv riznykh metodiv likuvannia patolohii shyiky matky na akusherski ta perynatalni rezultaty. par [Internet]. 6 hrudnia 2021 r. [tsytovano 3 bereznia 2025 r.]; 1 (3): 54-63. Dostupno z: <https://www.par.org.ua/index.php/par/article/view/32> [In Ukrainian]
21. Bondarenko N, Nikitin OD, Osadchuk S, Yasynetskyi M, Hrytsai V, Samchuk P. Kliniko-statystychna kharakterystyka patsientok z bezpliddiam na tli khronichnykh zapalnykh zakhvoriuvan statevykh orhaniv. RZZh [internet]. 31, Lypen 2024 [tsyt. za 03, Berezen 2025];(5):32-44. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/310393> [In Ukrainian]
22. Orishchak I, Makarchuk O. Kharakterystyka mikrobioty reproduktyvnoi slyzovoi obolonky u khvorykh na hiperplaziiu endometrii v poiednanni z khronichnym endometritom ta optymizovanoiu prohramoiu rehabilitatsiinoi terapii ta prekontseptsiiinoi pidgotovky. par [Internet]. 2022, 27 chervnia [tsytovano 3 bereznia 2025]; 2 (2): 47-60. Dostupno z: <https://www.par.org.ua/index.php/par/article/view/76> [In Ukrainian]
23. Zhylyka N, Shcherbinska O. Suchasni probiotyky u likuvanni infektsii, shcho peredaiutsia statevym shliakhom. Vid problemy do yii vyrishennia. RZZh [internet]. 29, Veresen 2023 [tsyt. za 03, Berezen 2025];(6):15-22. dostupnyi u: <https://repro-health.com.ua/article/view/289992> [In Ukrainian]
24. Susanne K Kjaer, Christian Dehlendorf, Federica Belmonte, Louise Baandrup, Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 113, Issue 10, October 2021, Pages 1329–1335, <https://doi.org/10.1093/jnci/djab080>
25. Parvez, R., Vijayachari, P., Thiruvengadam, K. et al. A population based study on human papillomavirus infection and associated risk factors among women of the remote South Andaman Island, India. BMC Womens Health 24, 139 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12905-024-02967-7>
26. Osnyska, Y., Martin, L. and Goodman, A. (2023) Cervical Cancer Prevention Challenges and Barriers to Cervical Cancer Screening and HPV Vaccinations in Ukraine and Eastern Europe. Health, 15, 525-543. doi: 10.4236/health.2023.156036.
27. Svintsitska A, Lygyrda N, Svintsitskyi V, Borikun T, Lukianova N. Expression of miRNAs in the Presence of HPV Infection in Cervical Dysplasia Samples: A Pilot Study. Exp. oncol. [Internet]. 2025 Feb. 20 [cited 2025 Mar. 3];46(4):387-92. Available from: <https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/437>
28. Malanchuk L, Pitsyk I, Malanchuk A, Malanchuk S, Franchuk U. The current state of cervical diseases prevention in women of reproductive age taking into account the vaginal biocenosis – review. RJDNMD [Internet]. 30Jun.2023 [cited 4Mar.2025];30(2):239-43. Available from: <https://rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1247>
29. Hae Suk Cheong, Yoosoo Chang, Yejin Kim, Min-Jung Kwon, Yoosun Cho, Bomi Kim, Eun-Jeong Joo, Young Ho Bae, Chanmin Kim, Seungho Ryu, Human papillomavirus infection and cardiovascular mortality: a cohort study, European Heart Journal, Volume 45, Issue 12, 21 March 2024, Pages 1072–1082, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae020>
30. I Mazhak, Self-reported general health/psychological status of Ukrainian female refugees in the Czech Republic, European Journal of Public Health, Volume 33, Issue Supplement_2, October 2023, ckad160.1632, <https://doi.org/10.1093/eupub/ckad160.163>