

DOI

УДК: 618.146-006.6-07

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА СКРИНІНГ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ: ДОСВІД В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

Наталія Володько

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна, nvolodko@yahoo.com*

Важливою медичною проблемою є поширеність і захворюваність раку шийки матки, впровадження інноваційних технологій у діагностиці та лікуванні цієї патології. Щороку півмільйона жінок на земній кулі хворіють цією недугою і 270 тисяч жінок від неї помирають. Безперечно, основний тягар цієї хвороби лягає на країни, що розвиваються. Проте і для економічно розвинутих держав з доволі добре організованим цервікальним скринінгом ця проблема залишається актуальною. В країнах Європи цервікальний скринінг дав змогу досягнути відчутного зниження захворюваності на РШМ у 80-90-х роках минулого століття, наприклад, у Великобританії, Швеції, Фінляндії. Навіть у цих країнах протягом останніх 15-20 років кількість хворих на РШМ не зменшується. Головна причина криється в епідеміологічних, соціальних, екологічних особливостях сучасного світу. Якщо теперішні тенденції росту захворюваності на РШМ будуть зберігатися, то до 2050 року щорічна кількість захворівших на РШМ може сягнути 1 млн. За оцінкою експертів ВООЗ існують всі передумови для елімінації РШМ. Завдяки вакцинації можна створити досить потужний колективний імунітет проти HPV. Є достатньо специфічні та чутливі методи діагностики та лікування передраку шийки матки, які з кожним роком вдосконалюються. Ми спостерігаємо за зміною діагностичної парадигми цервікального скринінгу. На зміну традиційному PAP тесту прийшла стратегія котестінгу. Збільшення чутливості та специфічності цитологічного дослідження досягається методом рідинної цитології в поєднанні з HPV тестуванням. Обнадійливий результат дає первинний HPV скринінг, забезпечуючи широке охоплення жіночої популяції завдяки можливості самостійного забору матеріалу. В Україні захворюваність на РШМ за 2016-2017 роки становила 4157 осіб, а смертність 1757 жінок. Відсоток смертності до року становить 16,7%. Зауважимо, що в 2017 році зафіксовано зростання захворюваності на рак шийки матки (21,5 проти 20 на 100 тисяч жіночого населення) і смертності (9 проти 8,7, відповідно). Щодня в Україні помирає 6 жінок від цього захворювання. Незважаючи на те, що у нас все ж таки існує інфраструктура для опортуністичного цервікального скринінгу. Впровадження цервікального скринінгу нового покоління допоможе революціонізувати HPV профілактику, поліпшити діагностику та лікування передраку та РШМ.

Ключові слова: онкологія, рак шийки матки, профілактика, скринінг, HIV

A MODERN VIEW OF CERVICAL CANCER SCREENING: UKRAINIAN AND GLOBAL EXPERIENCE

Natalia Volodko

*Lviv Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine
nvolodko@yahoo.com*

One of the important medical problems consists in the prevalence and incidence of cervical cancer, implementation of innovative technologies in the diagnostics and treatment of this pathology.

Every six months, half a million women around the globe are taken ill by this disease, and 270 thousand women die of it. Undoubtedly, the major burden of this disease falls on developing countries. However, for economically developed countries with a well organized cervical screening, this problem remains topical too. In European countries, cervical screening allowed to significantly reduce the cervical cancer incidence in 80-90s of the previous century, for instance, in Great Britain, Sweden, and Finland. However, even in these countries, for the past 15-20 years, the number of women suffering from cervical cancer has not decreased. The main reason lies in epidemiological, social, and ecologic peculiarities of the modern world. If modern tendencies of cervical cancer incidence growth retain, then an annual number of people with cervical cancer may reach 1 million by 2050. Based on the WHO assessment, there exist all prerequisites for cervical cancer elimination. Vaccination allows creating a sufficiently powerful collective immunity against HPV. There exist quite specific and sensitive methods for diagnostics and treatment of cervical precancer, which are being improved every year. We are witnessing a change of diagnostic paradigm of cervical screening. The co-testing strategy came to replace the traditional PAP testing. Increased sensitivity and specificity of cytologic testing is achieved using the method of liquid-based cytology together with HPV testing. Initial HPV screening provides promising results, ensuring wide coverage of female population thanks to the possibility of independent sampling. In Ukraine, cervical cancer incidence constituted 4,157 people in 2016-2017, while the death rate amounted to 1,757 women. The mortality rate up to one year constitutes 16.7%. It is worth noting that in 2017, the increase in cervical cancer incidence (21.5 against 20 per 100 thousand of the female population) and mortality (9 against 8.7 respectively) was recorded. Every day in Ukraine, 6 women die of this disease. And this happens despite the fact that we do have the infrastructure for opportunist cervical screening. Implementation of a new generation cervical screening will enable revolutionary HPV prevention, improved diagnostics, and treatment of cervical precancer.

Key words: *Oncology, cervical cancer, prevention, screening, HIV*

Disclosures. *No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author.*

В Україні головною причиною смерті серед жінок репродуктивного віку є рак шийки матки (РШМ). Якщо говорити про світ, то відповідно до статистичних даних щороку півмільйона жінок на земній кулі хворіють цією недугою і 270 тисяч жінок від неї помирають. Кожні дві хвилини на земній кулі помирає жінка від РШМ. Безперечно, основний тягар цієї хвороби лягає на країни, що розвиваються. Але і для економічно розвинутих держав з доволі добре організованим цервікальним скринінгом ця проблема залишається актуальною. В країнах Європи цервікальний скринінг дав змогу досягнути відчутного зниження захворюваності на РШМ у 80-90-х роках минулого століття, наприклад, у Великобританії, Швеції, Фінляндії. Навіть у цих країнах протягом останніх 15-20 років кількість захворівших на РШМ не зменшується. Причина криється в епідеміологічних, соціальних, екологічних особливостях сучасного світу. Якщо теперішні тенденції росту захворюваності на РШМ бу-

дуть зберігатися, то до 2050 року щорічна кількість захворівших на РШМ може сягнути 1 млн. Отож, розв'язання проблеми РШМ необхідне не тільки з медичного, а й з демографічного та соціального погляду.

У 2010 році економічні витрати на РШМ, враховуючи профілактику, становили в глобальному масштабі до 3 млрд доларів. До 2030 року прогнозується зростання витрат до 4,5 млрд доларів. Проте ця хвороба продовжує спустошувати життя жінок, їхніх сімей, суспільств. Це прикро визнавати, адже нам відома причина виникнення і механізми розвитку цього захворювання, а саме вплив високоонкогенних типів вірусів HPV. За відкриття ролі HPV в цервікальному канцерогенезі в 2008 році Гарольду цур Хаузену присудили Нобелівську премію. Ці наукові дані стали обґрунтуванням для створення ефективних шляхів первинної (вакцинація) та вторинної (скринінг) профілактики РШМ.

У грудні 2016 року було скликано нараду ВООЗ, на якій прийняли рішення про зміну стратегії щодо РШМ. Її мета – не контроль і зниження захворюваності – а повна елімінація РШМ. Було створено нову програму глобального об'єднання ВООЗ, ООН (New UN Global Joint Programme), підписано документ, в якому задекларовано мету – повне знищення РШМ.

За оцінкою експертів ВООЗ існують всі передумови для елімінації РШМ. По-перше, не існує природних резервуарів носіїв HPV серед тварин. Трансмісія вірусу відбувається лише від людини до людини, може бути перервана шляхом вакцинації проти HPV. Завдяки вакцинації можна створити досить потужний колективний імунітет проти HPV. Є достатньо специфічні та чутливі методи діагностики та лікування передраку шийки матки, які з кожним роком вдосконалюються. Ми спостерігаємо за зміною діагностичної парадигми цервікального скринінгу. На зміну традиційному PAP тесту прийшла стратегія котестінгу. Збільшення чутливості та специфічності цитологічного дослідження досягається завдяки методу рідинної цитології в поєднанні з HPV тестуванням. Обнадійливий результат дає первинний HPV скринінг, забезпечуючи широке охоплення жіночої популяції за рахунок можливості самостійного забору матеріалу.

Негативний тиск РШМ відчутний у світовому масштабі. Уряди, громадські та професійні організації взяли певні політичні обов'язки перед населенням своїх країн. Серед них, наприклад, Національна коаліція раку шийки матки (NCCS), яка заснована в 1996 році як неприбуткова організація, призначена для допомоги жінкам з РШМ і захворюваннями, зумовленими ВПЛ. У 2011 році NCCS об'єдналася з Американською асоціацією сексуального здоров'я (ASHA), яка має давню історію освіти та підвищення поінформованості населення щодо питань сексуального здоров'я. Не можна не згадати рух волонтерів, активних перших леді, відомих жінок, які перенесли це захворювання. Вони, об'єднуючи свої зусилля, проводять активну просвітницьку роботу серед населення. Отже, робиться багато для того, щоби фундаментальні наукові дані стали відомі кожній пересічній людині. Зрештою, якщо

у жінки діагностовано інвазійний РШМ, то вона може отримати ефективне лікування в спеціалізованих медичних закладах світу.

Тому 18.05.2008 року Генеральний директор ВООЗ доктор Тедроз Аданом Гейбрейс у черговий раз закликав всі країни долучитися до боротьби та покласти край стражданням від раку шийки матки: «Завдяки економічно ефективним, доказовим втручанням, включаючи вакцинацію проти ВПЛ для дівчат, скринінг та лікування передракових уражень, покращення доступу до діагностики та лікування інвазійних форм раку, ми можемо усунути рак шийки матки як проблему громадського здоров'я та зробити його хворобою минулого...».

В Україні захворюваність на РШМ за 2016-2017 становила 4157 осіб, а смертність 1757 жінок. Відсоток смертності до року становить 16,7%. Зауважимо, що в 2017 році зафіксовано зростання захворюваності на рак шийки матки (21,5 проти 20 на 100 тисяч жіночого населення) і смертності (9 проти 8,7, відповідно). Щодня в Україні помирає 6 жінок від цього захворювання. І це, незважаючи на те, що у нас все ж таки існує інфраструктура для опортуністичного цервікального скринінгу. Впровадження цервікального скринінгу нового покоління дасть змогу революціонізувати HPV профілактику, поліпшити діагностику та лікування передраку та РШМ. Усвідомлюючи поставлені завдання, найбільш активні акушер-гінекологи й онкогінекологи в грудні 2016 року на конференції прийняли рішення про створення асоціації кольпоскопії та цервікальної патології. Мета створення Української асоціації – об'єднання лікарів різного фаху (онкогінекологів, акушерів-гінекологів, цито та патоморфологів) для боротьби з РШМ в Україні, імплементація світового досвіду менеджменту передраку та раку шийки матки, проведення наукових досліджень і впровадженню інноваційних технологій діагностики та лікування патології шийки матки. Завдання організації – ознайомити всіх із стратегією ВООЗ щодо РШМ, визначити, яке місце може займати в цій боротьбі Україна. Створення асоціації допоможе активізувати українську медичну громаду, започаткувати просвітницькі проекти, увійти в Європейську федерацію Кольпоскопічних това-

риств (EFC). Зауважимо, що до 2016 року в Європейській федерації кольпоскопії та цервікальної патології не були представлені Україна, Білорусія, Албанія тощо. Починаючи з 2017 року, Україна стала повноправним членом EFC.

Важливе завдання, яке стоїть перед Асоціацією, – сприяти вдосконаленню професійної майстерності лікарів-онкогінекологів, акушерів-гінекологів, цито і патоморфологів, налагодження взаємозв'язків між ними через організацію та проведення лекцій, конференцій, семінарів, симпозіумів, стажувань, забезпечення взаємного обміну науково-дослідними планами, проектами і практичним досвідом між членами Організації, а також розвиток міжнародної співпраці з проблем профілактики передраку та раку нижнього генітального тракту, сприяння реформуванню і вдосконаленню українського законодавства з питань системи охорони здоров'я України.

Проведено багато конференцій, майстер-класів, навчальних курсів з кольпоскопії. Лікарі мають унікальну можливість покращувати свої професійні знання до рівня європейських партнерів. Активізувалися також проведення скринінгових програм.

За 2017 – 2018 роки в Україні багато хто позбувся хибних уявлень про патологію шийки матки. Чітко проведена межа між фізіологічними (фоновими) станами та передраковими захворюваннями. Більшість гінекологів «залишили в спокої» ектопію циліндричного епітелію, розуміючи, що це варіант фізіології, а не передрак. Сьогодні не коректним вважається вживання терміна «ЕРОЗІЯ» шийки матки, за умови, що це не є дефект слизової цервікального епітелію.

У Києві 2-3 листопада 2018 року відбувся II Всеукраїнський науково-практичний форум з міжнародною участю «Vagina. Cervix. Uterus: інфекція, запалення, неоплазія». Під час форуму за сприяння УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ КОЛЬПОСКОПІЇ ТА ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ (UACCP) – офіційний сайт асоціації <http://uaccp.com.ua/>, було прийнято Український національний консенсус з обстеження та лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу. В якому учасни-

ки робочої групи намагалися врахувати наші національні особливості й адаптувати американські рекомендації до українських реалій. У цьому документі наведено рекомендації щодо тактики ведення пацієнтів із різними типами цитологічних висновків, враховуючи вік, анамнез пацієнток.

Головна мета діяльності Організації UACCP – об'єднання лікарів-онкогінекологів, акушерів-гінекологів, цито та патоморфологів в Україні, проведення наукових досліджень і впровадження інноваційних технологій у діагностиці та лікуванні патології шийки матки, а також задоволення, захист законних соціальних, економічних, культурних та інших інтересів своїх членів.

Для досягнення своєї мети Організація ставить перед собою такі завдання та напрями діяльності:

- сприяти реформуванню й удосконаленню законодавства України з питань системи охорони здоров'я України;
- сприяти вдосконаленню професійної майстерності лікарів-онкогінекологів, акушерів-гінекологів, цито та патоморфологів через організацію та проведення лекцій, конференцій, семінарів, симпозіумів, стажувань, забезпечення взаємного обміну науково-дослідними планами, проектами та практичним досвідом між членами Організації, а також розвиток міжнародної співпраці з проблем профілактики передраку та раку нижнього генітального тракту;
- збирати, опрацьовувати та поширювати інформацію, серед іншого науково-теоретичного та прикладного характеру щодо програм, тенденцій і проблем розвитку цервікальної патології в Україні та світі;
- сприяти реформуванню та вдосконаленню українського законодавства з питань системи охорони здоров'я України;
- налагоджувати зв'язки між лікарями-онкогінекологами, акушерами-гінекологами, цито та патоморфологами з України та інших країн для обміну досвідом, участь у визначеному законом порядку спільно з зацікавленими організаціями й установами в проведенні клінічних випробувань нових методів лікування запальних і неопластичних процесів шийки матки, піхви, вульви, а також лабораторних і ді-

- агностичних інструментів, лабораторного та діагностичного устаткування, участь у розробці нових лікувально-діагностичних і профілактичних програм;
- організація та участь у проведенні наукових досліджень з актуальних проблем медицини й охорони здоров'я, впровадженні їхніх досягнень у практику;
 - сприяти розвитку інфраструктури та модернізації системи охорони здоров'я для ефективного надання медичної допомоги; сприяння запровадження системи професійного саморегулювання в підготовці та перепідготовці медичних кадрів; сприяння збереженню та модернізації вже існуючих кабінетів патології шийки матки, створенню нових спеціалізованих кабінетів поліклінік, диспансерів і жіночих консультацій, інших лікувально-профілактичних установ;
 - сприяти створенню системи правового та юридичного захисту медичних працівників і медичних організацій, регулювання етичних аспектів діяльності медичних працівників при спілкуванні з пацієнтами, юридичними особами та іншими суб'єктами професійних відносин;
 - професійна консолідація, зміцнення та розвиток професійних зв'язків і гуманітарних контактів між членами Організації;
 - представлення законних інтересів, сприяння захисту професійних, громадянських, соціальних, авторських і суміжних прав членів Організації;
 - сприяти вдосконаленню системи охорони здоров'я населення;
 - сприяти у прийнятті законодавчих актів України щодо впровадження професійного лікарського самоврядування;

- сприяти реформуванню та удосконаленню медичної освіти в Україні;
- підвищувати роль й авторитет медичних працівників у суспільстві та державі;
- сприяти обміну досвідом і впровадженню сучасних технологій в охорону здоров'я;
- розробка настанов, стандартів і протоколів профілактики, діагностики, лікування передпухлинної патології нижнього генітального тракту, впровадження їх спільно з органами влади, в порядку, який визначений чинним законодавством України, в практичну охорону здоров'я та системи перегляду їх; співпраця з територіальними громадами, об'єднаннями громадян, державними структурами, органами місцевого самоврядування;
- моніторинг дотримання законодавства органами місцевого самоврядування та органами державної влади;
- проведення інформаційно-освітньої діяльності з питань статутної діяльності Організації;
- дослідження, моніторинг та аналіз суспільних процесів, явищ і подій, які пов'язані з основною метою діяльності Організації;
- сприяти удосконаленню законодавства України з питань, які пов'язані з метою Організації;
- захист законних прав та інтересів членів Організації.

Disclosures. *No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Cancer in Ukraine. National Cancer Registry. Kyiv 2017.
2. HPV Information Centre. Available online: [<http://www.hpvcentre.net/>].
3. Ministry of Health of Ukraine. Order No. 236 from 02.04.2014 On approval of standardization of medical care for dysplasia and cervical cancer.
4. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013, 17(3): 367.
5. World Health Organization. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. Geneva. WHO (2014).
6. The National Health Service England. Colposcopy and programme management guidelines for the NHS cervical screening programme. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/515817/NHSCSP_colposcopy_management.pdf], last accessed Oct 31, 2018.

7. Tjalma W. The ideal cervical cancer screening recommendation for Belgium, an industrialised country in Europe. *Belg J Med Oncol.* 2014, 8(2): 44–51.
8. Einaudi, L, Boubli, L, Carcopino X. How are excisional therapies for CIN performed in France? A national audit. *J Gynecologie Obstetrique Biologie Rep* 2015, 44: 403–10.
9. Petry KU, Breugelmans LG, Bénard S, et al. Cost of screening and treatment of cervical dyskaryosis in Germany. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008, 4: 345–9.
10. Balakireva OM, et al. The state and factors of health of Ukrainian adolescents as a result of sociological research within the framework of the international project Health behaviour school-aged children. Kyiv, 2011:172. Available from: [http://www.uisr.org.ua/img/upload/files/HBSC/HBSC_Report_2011.pdf].
11. Balakireva OM, Ryngach NO, Levin RY, et al. Health behaviour school-aged children in Ukraine. Kyiv, 2007.
12. Public Health Center of the MOH of Ukraine. The epidemic situation with HIV in Ukraine as of 01.01.2018. Available from: [<http://phc.org.ua/>].
13. Petry KU, Nieminen PJ, Leeson SC, et al. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2017, 224: 137–41. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.03.024
14. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, et al. Reliability of colposcopy during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2018, 229:76–81.

КОНСЕНСУС ПО ДООБСТЕЖЕННЮ ТА ЛІКУВАННЮ ЖІНОК ПІСЛЯ ПРОХОДЖЕННЯ ПЕРВИННОГО ЦЕРВІКАЛЬНОГО СКРИНІНГУ

Даний документ є свідченням об'єднання зусиль спеціалістів гінекологів та онкогінекологів України в вирішенні проблеми раку шийки матки і може розцінюватися як перший крок в напрямку до реалізації програми Глобального об'єднання в боротьбі проти цієї хвороби, висунутої ВООЗ. Генеральний директор ВООЗ д-р Тедроз Аданом Гейбрейс закликав всі країни включитися в цю боротьбу, покласти край стражданню від раку шийки матки: «Завдяки економічно ефективним, доказовим втручанням, включаючи вакцинацію проти ВПЛ для дівчат, скринінг та лікування передракових уражень, покращення доступу до діагностики та лікування інвазивних форм раку, ми можемо усунути рак шийки матки як проблему громадського здоров'я та зробити його хворобою минулого...» Саме цій меті служать рекомендації консенсусу, які безперечно не є остаточними. Щорічні консенсусні конференції та наради будуть сприяти їх удосконаленню та доповненню. Водночас боротьба має вестися широким фронтом. Важливим є залучення в неї сімейних лікарів та педіатрів. У цьому зв'язку необхідним є введення теми «Первинна та вторинна профілактика раку шийки матки- шлях до елімінації хвороби» в навчальні плани і програми медичних факультетів вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації та післядипломної освіти. Слід широко використовувати можливості соціальних мереж та засобів масової інформації для підвищення поінформованості населення щодо питань профілактики раку шийки матки та висвітлення науково обгрунтованих доказів про можливість попередження цієї хвороби.

Рак шийки матки (РШМ) слід вважати одною з найважливіших демографічних та медичних проблем України. Протягом останнього десятиліття це захворювання було основною причиною смерті жінок репродуктивного, а, відповідно, і працездатного, віку в нашій країні. В структурі онкологічної захворюваності серед жінок воно посідає друге місце після раку грудної залози і становило 21,5 випадків на 100 тис. жіночого населення в 2016 році (грубий показник). Порівняно з попере-

днім 2015 роком зафіксовано зростання як захворюваності, так і смертності (9,1 проти 8,7 випадків на 100 тис. жіночого населення відповідно) від РШМ [1]. При цьому не враховано стан проблеми в східних регіонах країни і зони АТО, а також загальну тенденцію до робочої міграції жіночого населення. Все частіше зустрічається РШМ у пацієнок з нереалізованою репродуктивною програмою.

Водночас РШМ може бути якщо не елімінованим взагалі, то бути контрольованим. Адже розвитку інвазивного раку РШМ передують поступові етапи порушення проліферації та диференціації клітин сквамозного або циліндричного епітелію – стадії передраку (дисплазія або цервікальна інтраепітеліальна неоплазія), які, не маючи жодних клінічних проявів, доволі ефективно можуть бути виявлені за допомогою економічно доступних скринінгових заходів і після дообстеження проліковані з максимальним збереженням шийки матки як органу.

Існуючі в Україні скринінгові заходи можна віднести до опортуністичного цитологічного скринінгу. Згідно даних ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) 2017 [2] доступність цервікального скринінгу для жінок в Україні сягає 75%. В державі існує інфраструктура – мережа жіночих консультацій, кабінетів патології шийки матки, ФАП або амбулаторій первинної медико-соціальної допомоги та сімейної медицини (ПМСД-СМ), де може бути проведений забір цитологічного матеріалу. Існує мережа цитологічних лабораторій, де цей матеріал може бути проаналізованим. Проте реальне охоплення цитологічним скринінгом не перевищує 30% жіночого населення. Водночас зроблені кроки щодо покращення ситуації. Створена асоціація клінічних цитологів України, яка розпочала активну освітню і клініко-діагностичну роботу. Достатньо широкою в країні є мережа кольпоскопічних кабінетів, в яких працюють спеціалісти – гінекологи, онкогінекологи. Неприятлива соціально-економічна ситуація ускладнює залучення жіночого населення до існуючих програм опортуністичного скринінгу. Хоча спектр діагностичних можливостей

щороку розширюються, дозволяє покращити існуючі скринінгові заходи. Все частіше після первинного рутинного цитологічного скринінгу лікарі застосовують сортування з використанням ДНК-діагностики на наявність ВПЛ типів високого ризику, сурогатні маркери (імуногістохімічне визначення експресії p16/Ki67). Незаперечний факт участі вірусу папіломи людини в цервікальному канцерогенезі ставить нас перед необхідністю розглянути можливість ВПЛ-тестування як первинного скринінгу.

З метою покращення та стандартизації діагностично-лікувальних заходів в 2014 році видано наказ МОЗ України № 238 [3]. Нові реалії суспільного та професійного життя ставлять перед нами нові завдання. Поряд з потребою оновлення і вдосконалення первинного цервікального скринінгу перед медичною громадою гостро стоїть завдання модернізації рекомендацій по дообстеженню та лікуванню жінок відповідно до результатів первинного цервікального скринінгу.

У квітні 2017 року зареєстрована громадська організація "Українська асоціація кольпоскопії та цервікальної патології". Її активні члени взяли на себе завдання розробити рекомендації **по** дообстеженню та лікуванню жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією після проходження первинного цервікального скринінгу, створити проект відповідного національного консенсусу.

За основу запропонованого проекту консенсусу взято «2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors » L. Stewart Massad, MD, Mark H. Einstein, MD, Warner K. Huh, MD, Hormuzd A. Katki, PhD, Walter K. Kinney, MD, Mark Schiffman, MD, Diane Solomon, MD, Nicolas Wentzensen, MD, and Herschel W. Lawson, MD, [4] документ, який ґрунтується на достатній доказовій базі, висновки якого мають високий рівень доказовості, який дотепер залишається основним робочим документом ASCCP. Водночас було опрацьовано низку Європейських керівництв по менеджменту цервікального передраку [5, 6, 7]. Проте було зазначено, що скринінгові програми в Європі ґрунтуються на різних підходах- від систематичного до опортуністичного скринінгу. Добре організований систематичний

скринінг дозволяв у Франції до 2015 р. проводити лікування CIN без кольпоскопічного контролю [8], а в Німеччині виконувати ексцизійне лікування без попередньої біопсії [9]. Далекий від організаційної досконалості опортуністичний скринінг в Україні вимагає більш ґрунтовного постскринінгового кольпоскопічного контролю. Учасники робочої групи по розробці Українського консенсусу намагалися врахувати наші національні особливості і адаптувати американські рекомендації до реалій України. Редагування та оновлення консенсусу планується здійснювати не рідше 1 разу на 2 роки після громадського обговорення запропонованих змін.

Зазначимо ще раз, що цервікальний скринінг в Україні переважно цитологічний. Для описового цитологічного заключення поряд з класифікацією Папаніколау все ширше використовується класифікація Бетезда. Хоча більшість міжнародних керівництв радять розпочинати цервікальний скринінг з 21 року (в тому числі і ASCCP) вважаємо доцільним розпочинати його в Україні в більш ранньому віці (з 18 років) з завершенням в 65 років як в більшості країн світу. Це обґрунтовано певними епідеміологічними особливостями (розповсюдженість паління серед жінок, початок статевого життя в середньому в 19,5 років [10], розповсюдженість різних форм імунodefіциту [11,12]) та надзвичайно низьким рівнем вакцинації від HPV в Україні. Перші, але впевнені кроки робить в Україні котестінг (одночасне цитологічне та HPV тестування). Вік, в якому цей підхід цервікального скринінгу принесе найбільшу користь потребує епідеміологічних досліджень. Однак в подальшому в даному документі пропонується тактика ведення пацієнтів з врахуванням можливості одночасного цитологічного і HPV тестування.

Незадовільна цитологія* відповідно до класифікації Bethesda.

Рекомендовано повторити PAP тест через 2-4 місяці (незалежно від віку).

Цитологія негативна, але немає ознак захоплення зони переходу (ендоцервікальних або метапластичних клітин).

Слід зазначити, що подібне заключення зустрічається в Україні нечасто. Проте при його наявності доцільним буде HPV тесту-

вання, особливо у віці понад 25 років. У молодших жінок (21-25 років) розглянути повернення до рутинного скринінгу.

Цитологія (PAP) негативна / HPV позитивна

Рекомендовано повторити HPV тест через 6-12 місяців (незалежно від віку). А протягом цього періоду бажано створити умови для елімінації вірусу: рекомендувати припинити паління, при потребі пролікувати хронічні інфекції, скорегувати вагінальний мікробіом (кандидоз, баквагіноз, хронічна герпетична інфекція і т. п.). Якщо результати через рік

- HPV(-) рекомендовано повернення до рутинного скринінгу;
- HPV(+) - рекомендовано скерування на кольпоскопію. При відсутності кольпоскопічних ознаках ураження та при ознаках ураження легкого ступеня - моніторинг без застосування інвазійних методик до 24 міс, а саме HPV тестування;
- при кольпоскопічних ознаках ураження важкого ступеня рекомендована біопсія шийки матки, цервікальний кюретаж;

Після 18-24 міс при повторному HPV(+) спостереження рекомендована кольпоскопія, при будь-яких ознаках ураження – біопсія, цервікальний кюретаж. Наступна тактика залежить від результатів біопсії.

Результат скринінгу – ASCUS

Заключення ASC-US характеризують такі морфологічні зміни в клітинах, які якісно і кількісно недостатні для постановки діагнозу SIL. Цитологічна картина не дозволяє диференціювати зміни сквамозного епітелію між реактивними і диспластичними. У більшості хворих з такими результатами протягом спостереження клітинний склад нормалізується, проте 10-20% прогресують. Проте ризик розвитку CIN-3 у жінок с ASCUS, але HPV (-) не перевищує 1-2 %. Тому пацієнтки з ASCUS, але HPV(-) спостерігаються без застосування інвазійних методик обстеження. Тактика спостереження залежить від віку, а саме :

якщо жінка молодша 25 років - рекомендовано повторити PAP (може розглядатися котестінг - PAP та HPV-тест) через 6-12 місяців. Якщо через рік результати NILM або NILM та HPV (-) рекомендовано перейти до рутинного скринінгу. Якщо NILM та HPV (+) див. вище.

Якщо жінка старша від 25 років - рекомендовано сортування HPV тестом. При ASCUS та HPV (-) рекомендоване спостереження, а саме цитологія та HPV тест через 12 місяців. Якщо при повторних обстеженнях отримано NILM та HPV (-) -перехід до рутинного скринінгу.

Якщо при повторному обстеженні через рік знову отримано ASCUS та HPV(-) - рекомендовані перегляд цитологічних препаратів в референс-лабораторії або цитологічний консиліум. Якщо ASCUS не виключений, рекомендована кольпоскопія, при будь-яких ознаках ураження – біопсія, цервікальний кюретаж. При морфологічному підтвердженні ураження – лікування згідно консенсусу, при відсутності ураження – перехід в рутинний скринінг.

При ASCUS / HPV(+) рекомендована кольпоскопія, при наявності ознак CIN-біопсія. При відсутності ознак ураження – котестінг через 6-12 місяців. Якщо при повторних обстеженнях отримано NILM та HPV (-) -перехід до рутинного скринінгу. Якщо NILM та HPV (+) - див. вище.

При персистенції ASCUS / HPV(+) незалежно від віку (при повторних обстеженнях) рекомендована кольпоскопія, при ознаках ураження – біопсія, цервікальний кюретаж. Наступна тактика залежно від результатів гістологічного дослідження. При морфологічному підтвердженні ураження – лікування згідно консенсусу, при відсутності ураження – перехід в рутинний скринінг.

ASC-H – (незалежно від HPV статусу)

Необхідний перегляд цитологічних препаратів в референс-лабораторії або цитологічний консиліум.

При ASC-H рекомендована кольпоскопія, при будь-яких ознаках ураження показана біопсія, цервікальний кюретаж. У жінок пери-та менопаузального віку, якщо зона переходу не візуалізується, а кюретаж не дав інформації може розглядатися як діагностичний захід конічна біопсія шийки матки. Наступна тактика залежно від результатів гістологічного дослідження. Дане втручання має виконувати спеціаліст експертного рівня * [13].

LSIL

LSIL об'єднують цитологічні зміни, зумовлені HPV (койлоцитоз) та неспецифіч-

ні запальні зміни. LSIL часто регресують самостійно, тому до цієї групи найчастіше застосовується тактика динамічного спостереження. Проте з метою сортування необхідно обов'язково виконати **HPV тест**.

Для жінок з LSIL/ HPV(-) рекомендовано цитологічний контроль через 6 місяців, можливий котестінг через 12 місяців. Якщо через 12-18 місяців спостереження отримуємо NILM – **рекомендовано** перейти до рутинного скринінгу.

Якщо LSIL / HPV(-) персистує - рекомендовано кольпоскопія, біопсія при наявності будь-якого ураження.

Для жінок з LSIL/ HPV (+) рекомендовано кольпоскопія. При виявленні важкого ураження - біопсія, а при його відсутності - повторний цитологічний контроль через 6 місяців або котестінг через 12 місяців (заходи щодо створення умов для елімінації HPV: рекомендація припинити паління, при потребі лікування хронічних інфекцій корекція вагінального мікробіома (кандидоз, баквагіноз, хронічна герпетична інфекція і т. п.)

Якщо LSIL / HPV(+) **персистує через 12-18 місяців рекомендована кольпоскопія**, біопсія, цервікальний кюретаж при наявності будь-яких уражень, оскільки у 12-25% HPV (+) жінок з LSIL протягом 4 років може бути прогресія в HSIL. Наступна тактика залежно від результатів гістології. **

HSIL

При наявності такого цитологічного заключення в 70%-80% випадків у пацієнток виявляється CIN2/3 в біопсіях та цервікальному кюретажі, а в 1-3% інвазійний рак. Тому в таких випадках незалежно від HPV статусу завжди рекомендована кольпоскопія, що має виконуватися підготовленим спеціалістом*, біопсія змінених ділянок - під контролем кольпоскопії, ендцервікальний кюретаж у невагітних з наступним морфологічним дослідженням отриманого матеріалу. Рекомендовано також кольпоскопічне обстеження піхви.

У випадках з цитологічним результатом HSIL, якщо при кольпоскопії не виявлено змін, або виявлено ураження легкого ступеня рекомендовано біопсія та ендцервікаль-

ний кюретаж (якщо перед тим не виконувався) та /або діагностична конічна біопсія.

Виняток – юнки (молодші 21 року). Ризик інвазійного раку в них надзвичайно низький, кольпоскопія та цитологія мають бути повторені в них через 3-6 місяців, за умови що кольпоскопія адекватна, а ендцервікальний кюретаж негативний.

Перед проведенням інвазійних втручань завжди рекомендоване проведення тестування на ВІЛ. Менеджмент HSIL проводиться підготовленими спеціалістами-експертами в мережі міських кабінетів патології шийки матки, онкологічних диспансерів, у приватних закладах за умов наявності спеціалістів – експертів *.

Менеджмент CIN при морфологічній верифікації діагнозу.

LSIL (CIN-1), підтвержене морфологічно в біопсії

У випадку ураження низького ступеня (легкої дисплазії, CIN I, LSIL) при задовільних результатах кольпоскопії (3T-1 типу видно повністю) можливі два підходи: спостереження (рекомендоване), активне лікування (може розглядатися при ознаках персистенції LSIL).

Спостереження – оптимальна тактика ведення особливо молодих жінок та жінок, які планують вагітність. Режим спостереження :

Цитологія + HPVтест + кольпоскопія кожні 6 місяців, поки не буде цитологічних та кольпоскопічних доказів регресії LSIL. Якщо HPV (-) та отримана цитологічна регресія LSIL рекомендоване повернення до рутинного скринінгу.

Якщо немає цитологічних та кольпоскопічних ознак регресії через 12-18 місяців та/або HPV (+) протягом цього часу - рекомендовано застосувати ексцизійний метод лікування. (У пацієнток з нелікованою CIN 1 існує 13 % ризик виявлення CIN 2, CIN 3 протягом 2-х років спостереження).

Таким чином, ексцизійне лікування LSIL показано:

1) при довготривалій персистенції ураження понад 18 міс., особливо у жінок 30 років і старше;

пацієнткам, які не мають репродуктивних планів та не погоджуються проходити регулярний контрольний огляд ;
3) пацієнткам з позитивним ВІЛ-статусом.

HSIL (CIN 2 and CIN 3) підтвержене морфологічно в біопсії

Біля 40% випадків CIN 2 можуть регресувати протягом 2-х років, особливо у молодих жінок. Регресія CIN 3 вкрай рідкісна.

Рекомендація щодо лікування: обов'язкова ексцизія/конізація у невагітних пацієнток. Ексцизійне лікування має проводитися під контролем кольпоскопії підготовленим спеціалістом. Критеріями підготовленості слід вважати стандарти EFC (11) - таблиця у додатку*.

Єдиний виняток – **CIN-2** в юнок - при відсутності позитивного ВІЛ-статусу;_(ймовірність регресії висока, а ризик раку наближається до нуля). У цієї категорії хворих бажане імуногістохімічне **дослідження експресії p16 або p16/Ki67**. Спостереження можливе при відсутності гіперекспресії p16 не більше 12 міс. При персистенції **CIN 2** та HPV (+) понад 12 міс., рекомендовано застосування ексцизійних методів лікування.

Ексцизійне лікування CIN2,3 може проводитися підготовленими фахівцями експертного рівня (онкогінекологами, гінекологами) * в медичних установах усіх форм власності за наявності відповідного анестезіологічного забезпечення та умов хірургічного лікування можливих ускладнень.

При нечистому краї резекції рекомендована реексцизія. При рецидиві захворювання після конізації – реконізація. Гістеректомія не вважається методом вибору при лікуванні CIN2,3 у жінок репродуктивного віку (до 50 років). Можливість її виконання розглядається при персистенції або рецидиві CIN2,3, коли не вдається технічно виконати реексцизію, або ж конізацію шийки матки.

AGC (цервікальне інтраепітеліальне ураження залозистих клітин) та аденокарцинома in situ - AIS

Менеджемент кожного випадку атипії залозистих клітин вимагає консультації цитолога, онкогінеколога, гінеколога експертного рівня. *

Атипіві залозисті клітини в мазку можуть мати ендocerвікальне або ендометріальне походження. Тому всім пацієнткам цієї групи рекомендована розширена кольпоскопія та цервікальний кюретаж. А обстеження в віці 35 років і старше включає обов'язковий ендометріальний кюретаж.

Молодшим 35 років ендометріальний кюретаж за умови: ожиріння+цукровий діабет+гіпертонічна хвороба, олігоменореї, патологічних маткових кровотеч та обтяженого на рак сімейного анамнезу.

При відсутності CIN2+, CIN3+ AIS+, раку в біопсії рекомендований котестінг (цитологія + HPV тест) через 12-24 міс.

При наявності CIN2 в біопсії при відсутності атипії залозистих клітин у молодих жінок - ексцизія, у жінок старше 40 років або при невізуалізованій зоні трансформації – конізація.

При наявності атипії залозистих клітин або AIS в біопсії, але без ознак інвазії може розглядатися конізація; проте жінкам, які реалізували свою репродуктивну функцію, і не планують в подальшому народжувати, рекомендована гістеректомія, особливо з підтверженою гістологічно AIS з огляду на високу ймовірність резидуальної хвороби (до 26%) або інвазійного раку (1,2%), часті рецидиви захворювання після лікування, мультифокальну природу хвороби і малоінформативність цитологічних проявів AIS.

При органозбереженні режим спостереження включає повторний кюретаж через 6 місяців після лікування

Диспансерне спостереження після лікування CIN

Спостереження після лікування CIN може проводитися в мережі районних та міських кабінетів патології шийки матки, онкологічних диспансерах, у приватних закладах за умов наявності підготовлених спеціалістів.

Для CIN 1:

Об'єм спостереження після ексцизійного лікування CIN 1 включає цитологічне обстеження або котестінг (PAP+ HPV-тест) кожні 6 міс. на протягом перших 2-х років спостереження. Після чого пацієнтка обстежується 1 раз

на рік. Якщо тести негативні, хвора має шанс для повернення в рутинний скринінг через 3 роки спостереження. Якщо хоча б один тест позитивний рекомендована кольпоскопія.

За умов неадекватної кольпоскопічної картини та повторних абнормальних результатах - цервікальний кюретаж.

При наявності атипії LSIL в цитології рекомендоване HPV тестування, при HPV (-) - протизапальна терапія, спостереження, при HPV (+) - експертна кольпоскопія. При HSIL в цитології - кольпоскопія, цервікальний кюретаж відразу.

Для CIN 2/3:

Цитологічне обстеження кожні 3 міс. на протягом першого року, кожні 6 міс. протягом 2-го року спостереження або HPV тестування 1 раз на рік. Після чого пацієнтка обстежується цитологічно 1 раз на рік. При відсутності атипії в мазку та HPV(-) через 5 років можливе повернення в рутинний скринінг.

При наявності атипії (ASC, HSIL) - HPV тестування, кольпоскопія, цервікальний кюретаж.

У пацієнток після лікування CIN1 2/3 з позитивним ВІЛ-статусом цитологічне динамічне спостереження кожні 3 міс. протягом перших 2-х років, третій рік – 1 раз на 6 місяців, після чого 1 раз на рік протягом 10 років.

Ведення ЦІН підчас/після вагітності

Лікуванню підчас вагітності підлягає лише інвазійний рак. Основна мета кольпоскопії при вагітності – виключити інвазійний рак.

При цитології ASCUS або LSIL рекомендована кольпоскопія під час вагітності, при відсутності ознак ураження важкого ступеня повторна кольпоскопія через 12 тижнів після родів.

При H-SIL: обов'язкова кольпоскопія експертного рівня [14]. Біопсія виконується лише при кольпоскопічних ознаках CIN 3, AIS, при підозрі на інвазійний рак. Менеджмент таких вагітних рекомендовано проводиться спільно онкогінекологом та акушер-гінекологом експертного рівня. Біопсію вагітним рекомендовано проводити в умовах стаціонару при наявності інформованої згоди вагітної пацієнтки на проведення біопсії. (Виконання інвазійних методик вагітним в умовах стаціонару зменшує ризик невиношування, кровотечі).

Якщо біопсія виключила інвазійний рак, пацієнтці слід повторювати цитологію і кольпоскопію кожен триместр до самих пологів. Через 8 тижнів після пологів такій пацієнтці необхідно провести огляд і підібрати тактику ведення в відповідності до результатів аналізів.

**ДОДАТОК 1*

EFC стардарты підготовленого кольпоскопіста

Ідентифікація критеріїв	Критерії
Кольпоскопічне визначення та документація зони трансформації (1,2,3 типи)	100%
% кольпоскопічних досліджень, що виконані перед початком лікування з приводу абнормальної цитології	100%
% ексцизій /конізацій, що мають остаточне морфологічне заключення CIN2 або вищий ступінь ураження	85%
% чистого краю резекції після ексцизійного лікування	80%
Кількість персональних кольпоскопій, що виконуються щорічно з приводу уражень шийки матки легкого ступеня (Low grade) з LSIL при цитологічному обстеженні	>50
Кількість персональних кольпоскопій, що виконуються щорічно з приводу уражень шийки матки високого ступеня (High grade) з HSIL при цитологічному обстеженні	>50

Цитовано по: K. Ulrich Petry, Pekka J. Nieminen, Simon C. Leeson, Christine O.M.A. Bergeron, Charles W.E. Redman 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC)

performance standards for the practice of colposcopy European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology May 2018 Volume 224, Pages 137–141 Open Access DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.024>

Враховуючи рівень цервікального скринінгу в Україні в переліку вимог EFC стандартів підготовленого кольпоскопіста % ексцизій / конізацій, що мають остаточне морфологічне заключення CIN2 або вищий ступінь ураження, для України може становити 70%.

**** ДОДАТОК 2**

При наявності відомостей про позитивний статус пацієнтки по ВІЛ після лікування патології шийки матки згідно викладених вище рекомендацій може розглядатися проведення вакцинації проти високоонкогенних типів ВПЛ (згідно інструкції по використанню відповідних вакцин, Наказу №551 про Національний календар імунотерапії), цитологічний контроль з паралельним визначенням ВПЛ-інфікування (котестінг) та кольпоскопічний контроль рекомендовано проводити таким пацієнткам через кожні 3 міс. протягом першого року спостереження, кожні 6 міс. протягом наступних 2-х років диспансеризації, а потім 1 раз на рік. Рішення про вакцинацію від високоонкогенних типів ВПЛ повинно прийматися разом з лікарем інфекціоністом, який веде спостереження, призначає АРТ-терапію пацієнткам з ВІЛ-позитивним статусом та контролює в динаміці рівні CD44 в складі показників крові у розширених імунограмах.

ДОДАТОК 3

СПІВСТАВЛЕННЯ ЦИТОЛОГІЧНИХ КЛАСИФІКАЦІЙ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ

Клініко-морфологічні ознаки	Класифікація ВООЗ	Класифікація Richart опис	Класифікація Bethesda (TBS)	
			позначення	
1	2	3	4	6
Інтраепітеліальні ураження та злоякісні процеси відсутні				
Клітини без ознак атипії	Цитограма без атипії.		Цитограма без особливостей.	NILM
Фонові та запальні процеси з дис-трофією клітин (запальна, репаративна, постпроменева атипія та ін.), метаплазія, лейкоплакія без атипії клітин, вікові, гормональні зміни, зміни, пов'язані з вагітністю тощо)	Фонові та запальні процеси (запалення з реактивною чи репаративною атипією, метаплазія, гіперкератоз, пара-кератоз, зміни, пов'язані з вагітністю тощо)		Непухлинні та реактивні зміни (з вказівкою типу змін: запалення з реактивною чи репаративною атипією, метаплазія, кератоз, зміни, пов'язані з вагітністю, атрофія, виявлення ендометриоїдного епітелію тощо)	
Атипія плоского епітелію				
Клітини з атипією, що важко диференціювати між реактивними змінами та дисплазією			Атипові клітини незрозумілого значення	ASC-US
Окремі поодинокі різко атипові клітини, що не виключають різку дисплазію чи злоякісний процес			Атипові клітини незрозумілого значення, не виключають високу ступінь ураження	ASC-H

Продовження таблиці

1	2	3		4	6
Дисплазія окремих клітин нижньої третини багат шарового плоского епітелію, зрідка койлоцитарні клітини	Слабко виражена дисплазія	Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія	першого ступеню (CIN I)	Інтраепітеліальні ураження низького ступеню злоякісності	LSIL
Дисплазія клітин двох третин багат шарового плоского епітелію з ознаками папіломавірусної інфекції	Помірно виражена дисплазія		другого ступеню (CIN II)	Інтраепітеліальні ураження високого ступеню злоякісності, включно підозрою на рак та Ca in situ	HSIL
Дисплазія клітин всіх шарів плоского епітелію з вираженою атипією	Різко виражена дисплазія		третього ступеню (CIN III)		
Атипія клітин місцями, підозріла на малігнізацію	Ca in situ				
Ознаки малігнізації клітин, Ca	Плоскоклітинний Ca			Плоскоклітинний Ca	
Атипія залозистого епітелію					
Виражена проліферація залозистого епітелію неясного генезу	Залозиста гіперплазія			Атипові залозисті клітини без уточнення	AGC-NOS
Різко виражена проліферація залозистого епітелію з дисплазією клітин	Залозиста гіперплазія з дисплазією клітин			Атипові залозисті клітини з підозрою на неоплазію	AGC-FN
АденоСа ендocerвікального епітелію	АденоСа ендocerвікальна			АденоСа ендocerвікальна	
АденоСа, вірогідно ендометріоїдна	АденоСа ендометріоїдна			АденоСа ендометріоїдна	
Інші злоякісні пухлини	Інші злоякісні пухлини			Інші злоякісні пухлини (вказати)	

Стаття надійшла 25.11.2018

Після допрацювання 14.12.2018

Прийнята до друку 27.12.2018