

функції шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, металевий присмак у роті) і судинними розладами (гіпотонія, запаморочення). Такі ускладнення дії препаратів були недовготривалими та швидко проходили після проведення симптоматичної терапії. При застосуванні карбетоцину 25 породіль (60,1%) відмічали короткочасний спастичний біль внизу живота, що ми пов'язували з більш вираженим утеротонічним ефектом цього препарату порівняно з окситоцином, при застосуванні якого таких симптомів у жінок ми не спостерігали.

Результати проведеного ультразвукового дослідження інволюції матки на третю добу післяпологового періоду представлено в таблиці 3. Як видно з таблиці, біометричні показники інволюції матки в основній групі були достовірно нижчими, тобто інволюція матки на третю добу після пологів відбувалася швидше у групі жінок, яким у послідовому періоді вводили карбетоцин. За нашими даними, необхідності в додатковому призначенні утеротонічних засобів в основній групі у післяпологовому періоді не було.

Після публікації результатів першого систематичного огляду щодо порівняльного аналізу активної й очікувальної

карбетоцин зумовлена тривалим періодом напіврозпаду, можливістю одноразового введення, тоді як використання окситоцину потребує повторних ін'єкцій або проведення внутрішньовенної інфузії протягом декількох годин.

Висновки

Проведене нами дослідження в групі ризику розвитку післяпологової атонічної кровотечі в жінок, які народжували через природні родові шляхи, вказало на високу ефективність карбетоцину щодо зменшення об'єму крововтрати за активного ведення третього періоду пологів, відсутність потреби у проведенні додаткового введення утеротонічних препаратів і масажу матки, а також більш швидку інволюцію матки в післяпологовому періоді, ніж у разі застосування окситоцину.

Добра переносимість препарату, простота одноразового введення та виражена довготривала утеротонічна дія дає змогу рекомендувати ширше застосовувати цей медикаментозний засіб для профілактики післяпологових кровотеч. На наш погляд, доцільно розширити показання до застосування цього лікарського засобу в разі пологів через природні

Таблиця 3. Показники інволюції матки на третю добу післяпологового періоду в групах дослідження (M±m)

Групи дослідження	Біометричні показники			
	Довжина, см	Ширина, см	Передньозадній розмір, см	Об'єм, см ³
Основна група (n=41)	11,5±0,12	10,35±0,14	8,51±0,17	506,4±22,1
Контрольна група (n=50)	12,4±0,11	11,27±0,15	9,45±0,19	664,1±25,3
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

тактики в 1988 р. активне ведення третього періоду пологів отримало загальну підтримку акушерської спільноти. Однак і до цього часу існують різні підходи до застосування утеротонічних препаратів, їх дозування, відсутність використання найбільш ефективних препаратів у жінок із групи ризику розвитку післяпологової кровотечі.

L.L. Su et al. (2007) провели метааналіз РКД ефективності нового агоніста окситоцину (карбетоцину) для профілактики атонічної кровотечі під час і після операції кесарева розтину [9]. Порівняно з окситоцином карбетоцин зменшував потребу в додатковому введенні утеротонічних препаратів і проведенні масажу матки після операції кесарева розтину, однак достовірно не знижував інтраопераційну крововтрату.

Об'єднаними даними рандомізованих досліджень також було встановлено незначну частоту та кількість побічних ефектів цього препарату порівняно з окситоцином.

Дані, отримані шляхом проведення РКД, корелюють з результатами нашого дослідження щодо профілактичного введення 100 мг карбетоцину за активного ведення третього періоду пологів у жінок групи ризику, які народжували через природні родові шляхи, і переваг від застосування цього препарату порівняно з введенням окситоцину.

Крім того, ми встановили більшу ефективність карбетоцину порівняно з окситоцином щодо зменшення об'єму крововтрати в пологах, кращого і тривалішого утеротонічного ефекту та швидшої інволюції матки в післяпологовому періоді. Таким чином, ефективність препарату

шляхи у групі жінок високого ризику розвитку атонічних післяпологових кровотеч і рекомендувати внести карбетоцин до переліку утеротонічних препаратів у рамках діючого клінічного протоколу.

Необхідно продовжити подальші перспективні дослідження ефективності застосування цього препарату з метою не тільки профілактики, а й лікування гіпотонічних і атонічних акушерських кровотеч.

Література

1. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для мед. вузов / Э.К. Айламазян. – 5-е изд., доп. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 527 с.
2. Акушерство: підручник для лікарів-інтернів / В.С. Артамонов, М.Г. Богданшкін, Б.М. Венцовський та ін. – Харків: Основа, 2000. – 606 с.
3. Барковский Д.Е. Послеродовое гипотоническое кровотечение: рекомендации ВОЗ по оказанию медицинской помощи / Д.Е. Барковский // Патология. – 2005. – № 3. – С. 8-11.
4. Камінський В.В., Голяновський О.В. Масивні акушерські кровотечі: диференційований підхід до хірургічного гемостазу / В.В. Камінський, О.В. Голяновський // Здоров'я жінки. – 2009. – № 3. – С. 27-30.
5. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова и др. // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 3-5.
6. Bakshi S. Indications for and outcomes of emergency peripartum hysterectomy. A five-year review / S. Bakshi, B.A. Meyer // J. Reprod. Med. – 2000. – Vol. 45, N 9. – P. 733-737.
7. Chew S. Caesarean and postpartum hysterectomy / S. Chew, A. Biswas // Singapore Med. J. – 1998. – Vol. 39, N 1. – P. 9-13.
8. Hunter D.J., Shulz P., Wassenaar W. Effects of carbocytin, a long acting oxytocin analog on the postpartum uterus. Clin. Pharm. Therapy. – 1992; 52. – P. 60-7.
9. Su L.L., Chong I.S., Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum hemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Issue 3.

І.Б. Вовк, д.м.н., професор, керівник відділення планування сім'ї, А.О. Калюта, Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ

Папіломавірусна інфекція

В останні роки серед вірусних інфекцій, що передаються статевим шляхом, найбільшою увагою заслуговує зростання захворюваності на папіломавірусну інфекцію (ПВІ) як в Україні, так і в багатьох країнах світу. Це пов'язано перш за все з різким ростом інфікування населення цим збудником, його значною контагіозністю і здатністю викликати зляккісні процеси. Крім того, за даними багатьох авторів, можливою є передача вірусу папіломи людини (ВПЛ) від матері до плода, що викликає папіломатоз гортані у дитини, а також здатність до ураження клітин трофобласта, що призводить до спонтанних абортів.

За останні 10 років з найбільшою вірогідністю встановлено, що ВПЛ – це критичний фактор у патогенезі раку шийки матки (РШМ). У США протягом 1991-1997 років було проведено обширні епідеміологічні дослідження щодо ПВІ, якими було доведено, що більшість, якщо не всі, випадків РШМ пов'язані з ПВІ; при цьому має значення тип ВПЛ і тривалість інфекційного процесу. Різні типи ВПЛ було виявлено у 99,7% біопатів, взятих у хворих на РШМ по всьому світі, як при плоско-епітеліальних карциномах, так і при аденокарциномах.

Інфікованість ВПЛ переважає серед жінок 15-25 років, зменшуючись з віком. За оцінками експертів, ВПЛ-носіями у США є 9,2 млн сексуально активних підлітків віком 15-24 роки, при цьому частота інфікування серед студентів та учнів коледжів становить 43%.

Разом з тим відмічено, що у підлітків і молодих жінок відбувається більш швидка самовільна елімінація ВПЛ і регрес наявної ВПЛ-асоційованої патології порівняно з жінками більш старшого віку. При спостереженні групи молодих жінок з ПВІ персистенцію ВПЛ через рік було виявлено тільки у 30%, а через 2 роки – лише у 9%, при цьому клінічна регресія утворень відбулась у 80% пацієнток. За даними Американського товариства з раку (ACS), регрес плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки низького ступеня (LSIL) відбувається у 90% підлітків, тоді як серед дорослих жінок – у 50-80%.

Встановлено, що середній термін елімінації ВПЛ у підлітків триває 8 міс. За даними російських авторів, припинення носійства ВПЛ у жінок віком 18-25 років відбувається в середньому за 1,5-2 роки.

Ураховуючи динамічність ПВІ у молодих жінок, більшість зарубіжних практичних рекомендацій пропонують менш агресивну тактику ведення підлітків, інфікованих ВПЛ, з перевагою спостереження, а не деструктивних методів лікування.

Результати обстеження жінок більш старшого віку неоднозначні, а частота інфікування становить від 3,5 до 18,3%. Доведено, що наявність ВПЛ підвищує ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) у жінок старшого віку, тому вони також потребують ДНК-тестування. Враховуючи те, що регрес захворювання у цих жінок відбувається рідше, ніж у молодих, тактика їх ведення має бути більш активною, з перевагою лікування, а не спостереження.

Дані літератури про терміни переходу CIN у РШМ неоднозначні. Після узагальнення результатів різних досліджень жінок із CIN залежно від віку ACS визначило, що час переходу CIN II у рак у жінок віком до 25 років становить у середньому 54-60 міс, 26-50 років – 41-42 міс, після 51 року – 70-80 міс.

Однак різниця між значним превалюванням ПВІ у молодих жінок і низьким



І.Б. Вовк

показником цервікальної неоплазії у них, як і низький рівень прогресії невиліковних інтраепітеліальних уражень, підтверджує гіпотезу про те, що ВПЛ – необхідний, але не самодостатній фактор розвитку цервікальної неоплазії. З появою сучасних методів ВПЛ-тестування соціально-економічні та поведінкові фактори ризику визначено набагато точніше.

До факторів ризику ВПЛ-інфекції належать сексуальна поведінка (ранній початок статевого життя, більше трьох статевих партнерів); наявність партнерів, які мали статеві контакти з жінкою, хворою на РШМ й аногенітальні кондиломи; інші інфекції, що передаються статевим шляхом, такі як хламідіоз, трихомоніаз, гонорея, сифіліс, генітальний герпес тощо; молодий вік; алкоголь, куріння; вагітність; ендометріоз; порушення імунного статусу, авітаміноз.

Особлива роль серед кофакторів цервікального канцерогенезу належить порушенням імунної системи. Імунна відповідь на вірусну інфекцію зазвичай опосередкована клітинними механізмами. Підтвердженням цього є висока частота ПВІ у хворих з імунodefіцитом, а також факт вираженої інфільтрації лімфоцитами і макрофагами папілом у разі їх спонтанної регресії. Транзиторна імуносупресія, що супроводжує вагітність, зумовлює зростання частоти генітальних кондилом. Відома більш значна частота уражень епітелію у хворих після трансплантації органів. Ступінь поширеності ВПЛ вищий серед ВПЛ-інфікованих хворих, при цьому перебіг папіломатозу в них тяжчий, а ризик цервікальної неоплазії – вищий.

ПВІ шийки матки супроводжується також значними дисбіотичними порушеннями вагінальної мікрофлори, що характеризуються зниженням частоти виділення та кількості лакто- й біфідобактерій і значним ростом умовно-патогенної флори. Відмічається значна контамінація піхви і шийки матки грибами роду Candida. Поряд з вагінальними інфекціями у пацієнток з ВПЛ-епітеліальними ураженнями спостерігається висока частота цервіцитів хламідійного та герпетичного походження.

Продовження на стор. 66.

І.Б. Вовк, д.м.н., професор, керівник відділення планування сім'ї, А.О. Калюта, Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ

Папіломавірусна інфекція

Продовження. Початок на стор. 65.

Епіологія, патогенез

На цей час ідентифіковано більше 120 різних типів вірусу, з яких приблизно 30 інфікують генітальний тракт. Класифікуються вони відповідно до послідовності нуклеотидів у ДНК, де кожен тип більш ніж на 10% відрізняється від найближчого генетичного. Типи ВПЛ пронумеровані у порядку ідентифікації: ВПЛ 1 типу був першим ідентифікованим, ВПЛ 16 типу – 16-м тощо.

На підставі вірогідності викликати передракові зміни й інвазивний рак типи ВПЛ розподілено за канцерогенним потенціалом таким чином:

- низького онкогенного ризику: 6, 11, 36, 40, 42-44, 47, 50, 61;
- високого онкогенного ризику: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82.

Зазвичай на ранніх стадіях в інфікованих клітинах вірусний генетичний матеріал персистує в епісомальній формі і клітина здатна продукувати вірусні частинки. На пізніх стадіях вірусний геном інтегрує у клітинний, при цьому втрачається здатність до репродукції вірусу.

Інтеграція вірусної ДНК у клітину може індукувати декілька важливих процесів. Спочатку вона має поліклональний характер, тобто інтеграція вірусної ДНК у різних клітинах відбувається в різних ділянках клітинної ДНК, але наступна селекція призводить до виділення клону клітини, який має здатність до безмежного росту, тобто виникає моноклональна популяція. Інтеграція вірусної ДНК індукує порушення в різних хромосомах. До канцерогенезу шийки матки залучаються певні ділянки хромосом 5, 6, 10, 11 і 17. Це свідчить про те, що пухлинна клітина має численні порушення, характерні для цього типу пухлинного процесу. Деякі з них можуть бути індикаторами як схильності до пухлинного процесу, так і окремих його стадій і прогнозу захворювання.

Мішенню для дії онкогенних типів ВПЛ є зона трансформації шийки матки, де розвиваються передракові зміни шийки матки. ВПЛ інфікує проліферуючі епітеліальні клітини базального шару епітелію і відрізняється високим тропізмом до цього типу клітин. Інфікування епідермісу відбувається через мікротравми (механічні, бактеріальні тощо), коли їх глибина досягає базального шару епідермісу. Для того щоб викликати інфекційний процес, достатньо поодиноких вірусних частинок. Реплікація ДНК ВПЛ відбувається тільки у клітинах базального шару, а в клітинах інших шарів вірусні частинки лише персистують.

У разі проникнення через мікротравми ВПЛ інфікує стовбурові клітини базального шару – виникає постійне джерело інфікування епітеліальних клітин, які проходять потім послідовні стадії диференціювання з персистуючим реплікативно неактивним вірусом.

Таким чином, можна виділити такі етапи інфекційного процесу:

- первинна інфекція;
- персистенція вірусного генома в епісомальній формі з продукцією вірусних частинок;
- поліклональна інтеграція вірусної ДНК у клітинний генетичний;

- індукція мутацій у клітинній ДНК, що викликає нестабільність генома;
- селекція клону клітин з мутантною ДНК, що містить інтегровану вірусну ДНК;
- активне розмноження цього клону клітин і ріст пухлини.

Класифікація ВПЛ-асоційованих уражень нижнього відділу геніталій

1. Клінічні форми:
 - екзофітні кондиломи (типів гострокінцеві, папілярні, папулоподібні тощо);
 - симптоматичні СІН.
2. Субклінічні форми (безсимптомні, які виявляють тільки під час кольпоскопії та/або цитологічного чи гістологічного дослідження):
 - плоскі кондиломи (типова структура з множинними койлоцитами);
 - малі форми (різні зміни багат шарового плоского епітелію і метастастичного епітелію з поодинокими койлоцитами);
 - інвертовані кондиломи з локалізацією в криптах;
 - кондилломатозний цервіцит і вагініт.
3. Латентні форми (відсутність клінічних, цитологічних і морфологічних змін при визначенні ДНК ВПЛ).
4. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (СІН) або плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження (СІЛ) і РШМ:
 - СІН I (легка дисплазія з койлоцитозом, дискератозом або без них);
 - СІН II (помірна дисплазія з койлоцитозом, дискератозом або без них);
 - СІН III (тяжка дисплазія або карцинома *in situ* з койлоцитозом, дискератозом або без них);
 - мікроінвазивна плоскоклітинна і залозиста карцинома.

Діагностика

Під час діагностики ВПЛ-асоційованих захворювань використовують різноманітні методи: клініко-візуальний, кольпоскопію, ПЛР або DIGENE-тест, імуноцитохімічні методи для визначення капсидного антигена ВПЛ; Пап-тест, інформативність якого збільшується при використанні нової класифікаційної системи Бетезда; електронно-мікроскопічні для виявлення зрілих віріонів у клітинах, а також гістологічне дослідження біоптату шийки матки або іншого органа. На думку деяких авторів, визначення антитіл у крові (серологічні тести) поки що не має клінічного значення, оскільки антитіла до ВПЛ з'являються лише у 7-10% інфікованих.

Клініко-візуальний метод є провідним у діагностиці ПВІ геніталій. За допомогою рутинного огляду вульви, промежини, періанальної ділянки, шийки матки і піхви з додаванням тесту з 3-5% оцтовою кислотою і розчином Люголя виявляється більшість клінічних і субклінічних форм інфекції. Атипично змінений епітелій візуалізується після аплікації розчину оцтової кислоти як біла пляма або як йодонегативна ділянка після нанесення розчину Люголя, що, безумовно, є підставою для направлення пацієнтки на кольпоскопію. Якщо після проб аномальні утворення не визначаються, проводять цитологічне дослідження матеріалу із цервікального каналу та ПЛР/DIGENE-тест.

Високоінформативним методом діагностики захворювань шийки матки є кольпоскопія. Найбільш ефективною є розширена кольпоскопія, яка включає огляд і ревізію стану слизової оболонки шийки матки, піхви і вульви при збільшенні мікроскопа в 7-30 разів і використання деяких епітеліальних тестів, за яких оцінюється реакція тканин у відповідь на їх обробку різними медикаментозними засобами (3 або 5% розчин оцтової кислоти, розчин Люголя). Для більш детального огляду судинного рисунка використовують різні фільтри.

Протягом останніх 10 років застосовують тести для виявлення і генотипування ВПЛ, які базуються на методах гібридизації і ПЛР. Також розроблено і впроваджуються ВПЛ-тести на підставі новітніх технологій:

- ПЛР у реальному часі – метод, який дозволяє визначати концентрацію вірусу в цервікальному епітелії; використовується в тесті Cobas TaqMan HPV (Roche);

- технологія ампліфікації нуклеїнових кислот NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) використовується в тесті PreTect HPV-Proofer (NorChip) для виявлення повнорозмірної мРНК генів E6 та E7, присутність яких у клінічному матеріалі асоційована з підвищеним ризиком непластичної прогресії. Тест ґрунтується на ампліфікації РНК, його застосовують для виявлення мРНК п'яти онкогенних типів ВПЛ (16, 18, 31, 33 і 45). Однак висока вартість цих тестів та обладнання для їх виконання утруднює їх широке впровадження у програму скринінгових досліджень.

Збір цитологічних мазків проводять під час організованого цитологічного скринінгу або у практичній роботі відповідно до тих чи інших показань. За результатами мазка визначають подальшу тактику стосовно кожної пацієнтки. При оцінці результатів цитологічного дослідження традиційно використовують класифікацію Папаніколау.

Лікування

Сучасні методи лікування ПВІ розподіляють на локальні та системні. Загальні принципи лікування хворих з ПВІ є так само важливими, як і при лікуванні будь-яких інших генітальних інфекцій, тому необхідно проводити обстеження і лікування обох партнерів, а на період терапії та протягом 6 міс після неї рекомендують бар'єрну контрацепцію за допомогою презерватива. Локальних методів лікування дуже багато. Залежно від локалізації використовують різні види хімічних коагулянтів, цитостатиків і фізіохірургічних методів: кріо-, електро- і лазеротерапію, хірургічне видалення.

Цитотоксичні препарати (подофілін і подофілотоксин, виділені з коріння рослини подофіла щитоподібного) традиційно широко розповсюджені, але їх ефективність в лікуванні кондилом становить від 22 до 56%, а частота рецидивів – 67%. Подальші дослідження вказали на неможливість застосування подофіліну для лікування ПВІ, яка локалізована у піхві та на шийці матки, у зв'язку з високою резорбтивною токсичністю. Крім того, подофілін часто викликає подразнення і розвиток гострої запальної реакції, що призводить до виникнення системних побічних ефектів.

Більш перспективним є лікування кондилом подофілотоксином. Завдяки стабільній основі він не вимагає змивання після аплікації, при його використанні менш вірогідна системна інтоксикація.

Альтернативним засобом при лікуванні подофілорезистентних кондилом є трихлороцтова кислота. Деякі автори вказують на можливість її використання для лікування кондилом у вагітних. Проте застосування цього препарату вимагає подальшого вивчення його впливу на плід; також слід вказати на ризик місцевого подразнення у зв'язку з низькою в'язкістю розчину. Інший препарат у вигляді суміші фенолу 60% і трикрезолу 40% використовують 1 раз на тиждень.

У літературі є повідомлення щодо можливості застосування 5-фторурацилу для лікування ПВІ.

При ПВІ, як і при інших хронічних захворюваннях з тривалою персистенцією вірусу, розвиваються імунодефіцитні стани, зумовлені недостатністю різних ланок імунної системи, тому для підвищення ефективності лікування до схем терапії доцільно включати імунокоригуючі препарати.

Клінічне застосування інтерферону сьогодні є актуальною темою для широкого кола лікарів практичної охорони здоров'я. Зростаючий інтерес до цієї проблеми викликаний перспективністю застосування препаратів інтерферону в комплексній терапії вірусних урогенітальних захворювань, у тому числі ПВІ. Інтерферони, які на цей час виділено в особливий клас цитокінів, раніше розглядали винятково як противірусні фактори, однак надалі було встановлено протипухлинну й імуномодулюючу їх активність.

Профілактика ПВІ і РШМ

Первинна профілактика передбачає проведення заходів стосовно осіб, які не мають ознак захворювання, з метою запобігання його розвитку у майбутньому. Головна роль у первинній профілактиці належить програмам, спрямованим на підвищення освіти населення, зменшення кількості сексуальних партнерів, використання бар'єрної контрацепції та пропаганду здорового способу життя (заняття спортом, відмова від шкідливих звичок). Профілактична вакцина проти ВПЛ різних типів є методом первинної профілактики РШМ, екзофітних кондилом, захворювань вульви та піхви.

Вторинна профілактика розвитку РШМ передбачає раннє виявлення та лікування осіб з передраковими змінами шийки матки з метою запобігання у майбутньому розвитку інвазивного раку.

Впровадження цитологічного методу скринінгу (Пап-тесту) у багатьох розвинених країнах за останні 40-50 років дозволило зменшити захворюваність на рак на 80-90%. Оскільки перехід ПВІ у РШМ відбувається протягом 10-15 років, то мета скринінгу – діагностувати захворювання на ранній стадії та вилікувати його ще у періоді передраку.

Сьогодні дискусії з приводу методів скринінгу населення для діагностики РШМ включають три основних напрями:

- діагностика тільки за допомогою Пап-тесту (великий досвід у різних країнах);
- Пап-тест проводять одночасно з ВПЛ-тестом (у США для жінок віком від 30 років, нещодавно у Франції);
- ВПЛ-тест проводять разом з кольпоскопією (окремі дослідження в деяких країнах).

Необхідно пам'ятати, що тільки в комплексі вакцинація і регулярні профілактичні огляди дозволяють запобігти РШМ.