

Важка дисплазія епітелію шийки матки та внутрішньоепітеліальна карцинома (ЦІН 3) з поширенням на склепіння та стінки піхви. Діагностика та лікування

Н.Ф. Лигирда, В.С. Свінцицький, М.С. Кротевич
Національний інститут раку, м. Київ

вивчення та систематизація основних клінічних варіантів ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви; розроблення комплексних підходів до лікування хворих з ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви із застосуванням неoad'ювантної терапії та хірургічного лікування; вивчення терапевтичної ефективності застосування $\alpha 2b$ -інтерферону у формі вагінальних супозиторіїв та тилорону у комплексному лікуванні пацієнтів з ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви на першому етапі комплексного медикаментозного лікування.

Проведено обстеження 62 пацієнок з гістологічно верифікованою дисплазією епітелію шийки матки важкого ступеня та внутрішньоепітеліальною карциномою з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви. На етапі неoad'ювантної етіотропної терапії пацієнтки були рандомізовано розподілені на дві групи. В основну групу (А) включено 31 пацієнтку, у контрольну групу (В) також включено 31 пацієнтку. У групі А пацієнткам неoad'ювантно призначено препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів та препарат тилорон по 1 таблетці 125 мг один раз на добу через день №10. У групі В пацієнткам призначена стандартна терапія – препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів. Хірургічний етап лікування проводили відповідно до клінічного та гістологічного діагнозу та варіанта поширення процесу на стінки піхви. Виконували операції діатермокоагуляції шийки матки та комбінованої вагінальної трахелектомії типу А з резекцією верхньої третини піхви.

Установлено три клінічні варіанти ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви. Перший клінічний варіант – ЦІН 3 локалізується на ектоцервіксі, ЦІН 1–2 (ІГХ з p16 негативна) локалізується на склепіннях та стінках піхви. Другий клінічний варіант – ЦІН 3 локалізується на ектоцервіксі та поширюється на склепіння та стінки піхви. Третій клінічний варіант – ЦІН 3 локалізуються на ектоцервіксі і мультицентрично вогнища ЦІН 3 – на склепіннях та стінках піхви. Вибір комплексної програми лікування із хірургічним компонентом залежить від клінічного варіанта.

1. Установлено три клінічні варіанти ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви. У половини пацієнок визначено перший клінічний варіант. Вибір комплексної програми лікування із хірургічним компонентом залежить від клінічного варіанта.

2. Основні кольпоскопічні ознаки ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви: щільний оцтово-білий епітелій, груба мозаїка, ознака внутрішньої межі.

3. Через три тижні після курсу лікування із застосуванням неoad'ювантної терапії з поєднанням тилорону з $\alpha 2b$ -інтер-

ферону у формі вагінальних супозиторіїв можливо досягти від 85 до 100,0% позитивної динаміки, тоді як при традиційній методиці лікування – від 41 до 75%, що статистично значуще менше ($p < 0,01$).

4. Дослідження засвідчило, що існує відносно сильний статистично достовірний зв'язок неoad'ювантної терапії із застосуванням поєднання тилорону з препаратами інтерферону у формі супозиторіїв у комплексному лікуванні ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви порівняно з традиційною терапією ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$; $p < 0,01$). Через три тижні позитивна динаміка в основній групі (А) статистично вірогідно збільшується в 1,6 разу (RR=1,6; 95% СІ: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

ЦІН 3, склепіння піхви, піхва, трахелектомія, лікування.

Рак шийки матки (РШМ) є однією із небагатьох злоякісних епітеліальних пухлин, яка має чотири варіанти першої стадії [4, 12, 13]. Залежно від стадії клініцист вибирає той чи інший спосіб лікування, який може кардинально відрізнитися за обсягом видаленого органу у зв'язку з різницею поширення пухлини на кілька міліметрів [4, 7].

Необхідно брати до уваги і преінвазивний рак *in situ* (преінвазивна карцинома) шийки матки – Tis (CIS), що може як поєднуватися із важкою дисплазією епітелію шийки матки і сьогодні також позначається як ЦІН 3, так і бути основним фоном для мікроінвазивного раку. Мікроінвазивний рак діагностують виключно гістологічно на підставі вивчення операційного матеріалу з шийки матки. До мікроінвазивного раку належить РШМ T1a стадії, який у свою чергу поділяється на РШМ T1a1 стадії з глибиною інвазії ≤ 3 мм і горизонтальним поширенням ≤ 7 мм за відсутності лімфоваскулярної інвазії, та РШМ T1a2 стадії з глибиною інвазії від 3 мм до 5 мм та горизонтальним поширенням ≤ 7 мм, що вимірюється від базальної мембрани поверхневого епітелію або епітелію, розміщеного в ектоцервікальних криптах.

При цьому до початкових форм РШМ належать Tis і T1a1 стадії, які за умови відсутності пухлинних емболів у лімфатичних та кровеносних судинах, чистого краю резекції (R0) можна радикально пролікувати за допомогою широкої ексцизії шийки матки. А от РШМ T1a2 стадії вже потребує більш радикальних втручань із видаленням всієї шийки матки, медіальної частини кардинальної та крижово-маткової зв'язок і здухвинної лімфодисекції. За літературними даними, при стромальній інвазії до 3 мм метастази у лімфатичних вузлах спостерігаються дуже рідко, тоді як при глибині інвазії 3,1–5 мм – у 5–8% пацієнок [4].

Пухлини за будь-якого виміру розміром більші за T1a2 стадію належать до T1b стадії РШМ – клінічно візуалізований інвазивний РШМ. T1b1 стадія – пухлина до 4 см у

діаметрі, T1b2 стадія включає пухлину більше ніж 4 см у діаметрі. У свою чергу, під час вибору органозберігальних методів лікування клініцисти неформально поділяють T1b1 на два варіанти за розміром пухлини – до 2 см та більше 2 см у діаметрі.

Сучасна ЦІН-класифікація об'єднує важку дисплазію епітелію шийки матки та внутрішньоєпітеліальну карциному у ЦІН 3.

Найновітніші рекомендації Американського товариства патологів надають двостадійну гістологічну класифікацію епітеліальних неоплазій із визначенням ступеня за допомогою імуногістохімічного (ІГХ) дослідження з маркером p16 у певних клінічних випадках.

Вибір обсягу хірургічного втручання при РШМ залежить від стадії та поширеності процесу, визначеного на підставі комплексного клінічного обстеження та гістологічного дослідження [1, 11–13].

Проблемою для органозберігального лікування РШМ, у тому числі і його початкових форм, є поширення пухлинного процесу на склепіння та стінки піхви, комбіноване ураження шийки матки, мультицентричні пухлини та пухлини, розташовані у крипах каналу шийки матки. У технічному плані деколи неможливо виконати операцію конізації шийки матки у пацієнок з анатомічними особливостями будови шийки матки та у хворих з рецидивами.

Сьогодні у світовій хірургічній практиці операції трахелектомії поділяються на два типи: проста трахелектомія та радикальна трахелектомія. У науково-дослідному відділенні онкогінекології Національного інституту раку розроблено, систематизовано та апробовано три види операцій трахелектомій. Визначені показання щодо проведення органозберігальних оперативних втручань за різних стадій РШМ у жінок репродуктивного віку.

Класифікація операцій трахелектомій визначає типи А, В і С, відповідно до обсягу видалення тканин параметрія і напряму корелює зі стадією РШМ (табл. 1).

При трахелектомії типу А латеральний параметрій видаляють до сечоводів; сечоводи не тунелюються; передній та задній параметрій не видаляють; судини видаляють максимально близько до матки; практично не виконують резекцію піхви (<10 мм) (мал. 1).

При проведенні операції трахелектомії типу В виконують тунелювання сечоводів, часткову резекцію крижово-маткової зв'язки; часткову резекцію міхурово-маткової зв'язки; резекцію парапервіксу на рівні тунелю сечоводів, (див. мал. 1).

При проведенні операції трахелектомії типу С виконують видалення латерального параметрія до здухвинних судин; резекцію переднього параметрія (міхурово-маткової зв'язки) – до сечового міхура; резекцію заднього параметрія (крижово-маткової зв'язки) – до прямої кишки; повну мобілізацію сечоводу (див. мал. 1). Виконують здухвинну лімфодисекцію.

Проблемним питанням у лікуванні передракової патології шийки матки є дисплазії епітелію шийки матки з поширенням на склепіння та стінки піхви. Однією зі складностей у лікуванні таких пацієнтів є технічна неможливість виконання конізації у межах здорових тканин у разі поширення атипового епітелію на склепіння та стінки піхви.

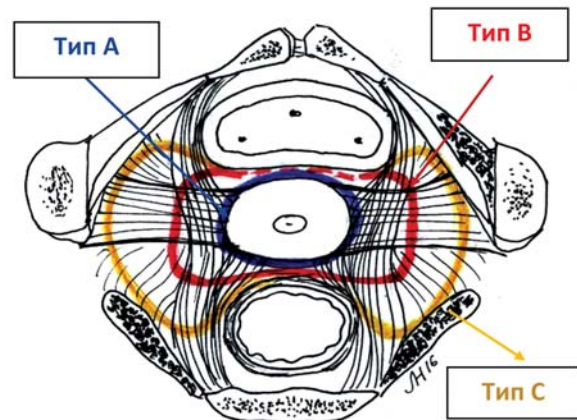
З метою регресії площі ураження давно використовують етіотропну терапію із застосуванням препаратів інтерферону [7]. Стандартна терапія із застосуванням виключно препаратів інтерферону не є такою ефективною у цієї групи пацієнок, як при лікуванні епітеліальних дисплазій шийки матки, локалізованих у межах цервіксу [8].

Тому актуальним є пошук науково обґрунтованих оптимальних та ефективних поєднань медикаментозних засобів

Таблиця 1

**Класифікація операцій трахелектомії
(Національний інститут раку, Україна, 2017)**

• Абдомінальна трахелектомія тип А
• Вагінальна трахелектомія тип А
• Абдомінальна трахелектомія тип В зі здухвинною лімфодисекцією
• Вагінальна трахелектомія тип В зі здухвинною лімфодисекцією
• Абдомінальна трахелектомія тип С зі здухвинною лімфодисекцією
• Вагінальна трахелектомія тип С зі здухвинною лімфодисекцією
Будь-яка з цих операцій може бути комбінована з резекцією верхньої третини піхви.



Мал. 1. Схематичне зображення обсягу видалення параметральних тканин при трахелектомії: тип А (синя лінія); тип В (червона лінія); тип С (жовта лінія)

впливу на вірус папіломи людини (ВПЛ) та імунний статус пацієнтки з метою підвищення ефективності неад'ювантної терапії наведених форм передраку шийки матки, що сприяло б максимальній клінічній регресії площі ураження епітелію шийки матки та піхви і створювало б умови для подальшого адекватного проведення хірургічного лікування у межах здорових тканин.

Серед неспецифічних противірусних засобів за рівнем безпеки та діапазоном терапевтичних ефектів заслуговує на увагу препарат тилорону, який є синтетичною сполукою класу флуоренонів. Це ароматичні вуглеводи синтетичного походження, які відрізняються порівняно простою будовою і відсутністю антигенної активності. Флуоренони мають високу інтерферонпродукувальну активність. Синтез інтерферонів Т-клітинами відбувається без участі макрофагів як допоміжних клітин. Тилорон індукє синтез α -, β - та γ -інтерферонів, стимулює проліферацію та диференціювання клітин кісткового мозку з використанням механізмів вродженого та адаптивного імунітету. Універсальний спектр дії характеризує і противірусну активність флуоренонів. Установлено, що тилорон має властивість міцно зв'язуватися з ДНК- та РНК-рибонуклеопротеїдами, пригнічує процеси синтезу вірусних нуклеїнових кислот та інгібує процеси реплікації вірусів. Тим самим проявляється пряма противірусна активність щодо широкого спектра вірусів: грипу, гепатиту, групи герпесвірусів, папіломавірусів, аденовірусів та інших [2, 3].

Тилорон поєднується з іншими засобами традиційного лікування вірусних захворювань, у тому числі інтерферона-

Номенклатура кольпоскопічних термінів для шийки матки (Ріо-де-Жанейро, 2011)

Загальні положення	Адекватна/неадекватна картина (із зазначенням причини, наприклад об'єктивна оцінка цервікса утруднена внаслідок запалення, кровотечі, рубцевих змін) Межа БПЕ та ЦЕ візуалізується повністю, частково, не візуалізується Зона трансформації: тип 1, 2, 2		
	Нормальні кольпоскопічні картини	Багатшаровий плоский епітелій зрілий, атрофічний Циліндричний епітелій Ектопія Метапластичний епітелій Наботові кісти, відкриті залози Децидуоз (під час вагітності)	
Аномальні кольпоскопічні картини	Загальні принципи	Локалізація ураження у межах або поза межами зони трансформації, відповідність за циферблатом Розміри зони ураження у відсотковому відношенні до цервіксу	
	Ступінь I (слабо виражене ураження)	Тонкий оцтово-білий з нерівними, нечіткими контурами	Ніжна мозаїка Ніжна пунктація
	Ступінь II (виражене ураження)	Щільний оцтово-білий епітелій з чіткими контурами Швидке побіління Оцтово-білий ободок навколо залоз (крипт) Груба пунктація	Груба мозаїка Ознака внутрішньої межі (усередині ураження межі більш щільного оцтово-білого ураження) Ознаки бугристості
	Неспецифічні ознаки	Лейкоплакія (кератоз, гіперкератоз) Ерозія Забарвлення розчином Люголя (йоднегативне, йодпозитивне)	
	Підозра на інвазію	Атипові судини Додаткові ознаки: ламкість судин, нерівна поверхня, екзофітне ураження, ділянки некрозу, виразка, пухлинні утвори	
Інші кольпоскопічні картини	Вроджена зона трансформації Кондиломи Наслідки попереднього лікування	Стеноз Вроджені аномалії Запалення	Поліпи Ендометріоз

ми, що потенціє обопільний позитивний терапевтичний ефект. Відповідно його фармакологічна протівірусна дія дозволяє очікувати позитивних результатів комплексного терапевтичного впливу на різні форми папіломавірусної інфекції, а саме – скорочення часу лікування та кількості рецидивів хвороби [8].

Мета дослідження: вивчення та систематизація основних клінічних варіантів ЦІН 3 з поширенням атипичного епітелію на склепіння та стінки піхви; розроблення комплексних підходів до лікування хворих з ЦІН 3 з поширенням атипичного епітелію на склепіння і стінки піхви із застосуванням неoad'ювантної терапії та хірургічного лікування; вивчення терапевтичної ефективності застосування $\alpha 2b$ -інтерферону у формі вагінальних супозиторіїв і тилорону у комплексному лікуванні пацієнтів з ЦІН 3 з поширенням атипичного епітелію на склепіння і стінки піхви на першому етапі комплексного медикаментозного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 62 пацієнок з гістологічно верифікованою дисплазією епітелію шийки матки важкого ступеня та внутрішньоепітеліальною карциномою (ЦІН 3) з поширенням атипичного епітелію на склепіння та стінки піхви. У дослідження не включали ВІЛ-інфікованих та вагітних пацієнок.

Усім пацієнткам проведені проста та розширена кольпоскопія із застосуванням 5% розчину оцтової кислоти та 2–3% водного розчину Люголя, цитологічне дослідження шийки матки, мультифокальна прицільна біопсія з трьох зон, включаючи ектоцервікс та стінки піхви з маркуванням та наступним гістологічним дослідженням з рутинним забарвленням гематоксилином та еозинном і ПХ-дослідженням з визначенням маркера p16.

Оцінювання кольпоскопічної картини проводили відповідно до Номенклатури кольпоскопічних термінів для шийки матки IFCPC 2011 р. (табл. 2) [5, 9–11].

На етапі неoad'ювантної етіотропної терапії пацієнтки були рандомізовано розподілені на дві групи. В основну групу (А) включено 31 пацієнтку, у контрольну групу (В) також включено 31 пацієнтку. У групі А пацієнткам неoad'ювантно призначено препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів та препарат тилорон по 1 таблетці 125 мг один раз на добу через день – № 10. У групі В пацієнткам призначали стандартну терапію – препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів (табл. 3).

Хірургічний етап лікування проводили відповідно до клінічного та гістологічного діагнозу та варіанта поширення процесу на стінки піхви. Виконували операції діатермоконізації шийки матки та комбінованої вагінальної трахелектомії типу А з резекцією верхньої третини піхви.

Таблиця 3

Схеми та режими етіотропної терапії у хворих з ЦІН 3 з поширенням на склепіння стінки та піхви

Основна група (А), n=31	Контрольна група (В), n=31
$\alpha 2b$ -інтерферон у вагінальних супозиторіях по 500 000 МО двічі на добу протягом 2 тиж, тилорон по 1 табл. (125 мг) через день №10	$\alpha 2b$ -інтерферон у вагінальних супозиторіях по 500 000 МО двічі на день протягом 2 тиж

Таблиця 4

Розподіл пацієнток загальної групи з ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви за кольпоскопічними ознаками, n=62

Кольпоскопічна ознака	Абс. число	P, %	m, %	95% CI, %
Щільний оцтово-білий епітелій	52*	83,9	4,7	9,2
Груба мозаїка	32#	51,6	6,3	12,4
Груба пунктація	25	40,3	6,2	12,2
Обідки навколо залоз	20	32,3	5,9	11,6
Ознака внутрішньої межі	37#	59,7	6,2	12,2
Тонкий оцтово-білий епітелій	26	41,9	6,3	12,3
Кератоз та лейкоплакія	9*	14,5	4,5	8,8
Гострокінцеві конділоми	9*	14,5	4,5	8,8

Примітки: P – частота; m – помилка репрезентативності; 95% CI – довірчий інтервал частоти; * – різниця статистично значуща у порівнянні з іншими ознаками (p<0,01); # – різниця статистично значуща у порівнянні з іншими ознаками (p<0,05).

Таблиця 5

Розподіл пацієнток загальної групи з ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви за клінічними варіантами, n=62

Варіант	Абс. число	P, %	m, %	95% CI, %	L 95% CI, %	H 95% CI, %
Перший	31	50,0	6,4	12,4	37,6	62,4
Другий	21	33,9	6,0	11,8	22,1	45,7
Третій	10	16,1	4,7	9,2	7,0	25,3

Примітки: P – частота; m – помилка репрезентативності; 95% CI – довірчий інтервал частоти; L 95% CI – нижня границя; H 95% CI – верхня границя.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після повного обстеження 62 пацієнток та проведеного аналізу даних визначено три основні клінічні варіанти проявів дисплазії епітелію шийки матки важкого ступеня та внутрішньоепітеліальної карциноми (ЦІН 3) з поширенням атипичного епітелію на склепіння та стінки піхви. Варіанти визначали кольпоскопічно та підтвердили гістологічним дослідженням матеріалу прицільної мультифокальної біопсії з рутинним забарвленням гематоксиліном та еозином та ІГХ-дослідженням з визначенням маркера p16.

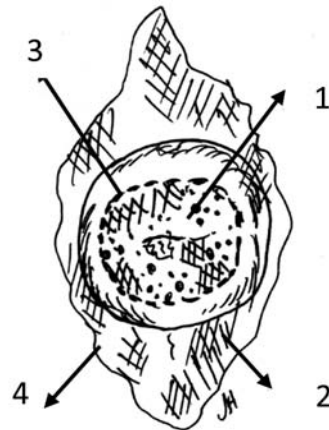
Під час проведення розширеної кольпоскопії у загальній групі (n=62) більше ніж у 50 % пацієнток спостерігалися: щільний оцтово-білий епітелій, груба мозаїка, ознака внутрішньої межі (табл. 4).

Аналіз розподілу пацієнток за клінічними варіантами засвідчив (табл. 5), що найменша група (p<0,01) у вибірці (n=62) була представлена хворими з третім клінічним варіантом – 16,1%, другий клінічний варіант був у 33,9% пацієнток, половину, що залишилася, становили хворі з першим клінічним варіантом.

Перший клінічний варіант – важка дисплазія епітелію та внутрішньоепітеліальна карцинома шийки матки (ЦІН 3) локалізуються на ектоцервіксі, дисплазія легкого та/або помірного ступеня (ІГХ з p16 негативна) локалізується на склепіннях та стінках піхви (мал. 2).

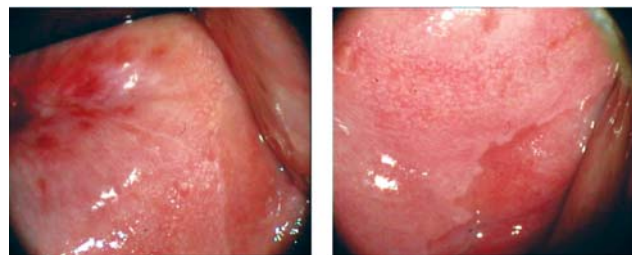
Для першого клінічного варіанта характерна наявність чітко візуалізованої межі між атипичним епітелієм високого та низького ступеня аномалії, яка розташовується на ектоцервіксі (у межах цервіксу), проявляється кольпоскопічно картиною ознаки «внутрішня межа».

Особливістю кольпоскопічного оцінювання (мал. 3) такого виду дисплазій є те, що прояви на склепіннях та стінках піхви під час проведення простої та розширеної кольпоскопії з 5% оцтовою кислотою є слабо вираженими, побліпіння відбувається повільно, оцтово-білий епітелій тонкий. Унаслідок незначних змін під час проведення проби з оцтовою кислотою ділянки з дисплазією подекуди практично мало відрізняються від оточуючих нормальних тканин. Кольпоскопісти не



Мал. 2. Схематичне зображення: перший клінічний варіант

- 1 – атипичний епітелій високого ступеня аномалії у межах ектоцервіксу;
- 2 – атипичний епітелій низького ступеня аномалії на ектоцервіксі та стінках піхви;
- 3 – ознака внутрішньої межі;
- 4 – дистальна межа атипичного епітелію



Мал. 3. Кольпоскопічна фотографія. 36. × 6

Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується у каналі шийки матки. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження поза межами зони трансформації циркулярно у 4 квадрантах 100% шийки матки з поширенням на склепіння та стінки піхви. Аномальна кольпоскопічна картина II ступеня: щільний оцтово-білий епітелій, груба пунктація, груба мозаїка, щільні оцтово-білі обідки навколо залоз, ознака внутрішньої межі на ектоцервіксі; аномальна кольпоскопічна картина I ступеня на склепіннях та стінках піхви: мозаїка та тонкий оцтово-білий епітелій. Гістологічно: ЦІН 3 з поширенням ЦІН 1–2 на склепіння та стінки піхви, перший клінічний варіант 1

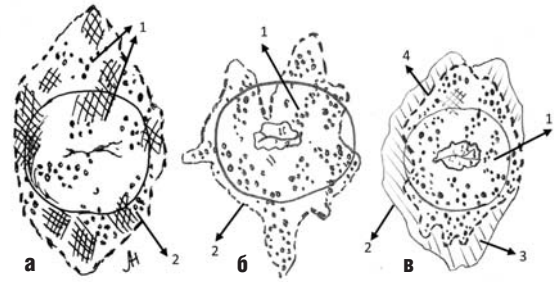
візуалізують дистальну межу ураження. Часто це відбувається внаслідок нехтування проведенням проби з 2% водним розчином Люголя. Для визначення меж проведення хірургічного втручання необхідно чітко візуалізувати кольпоскопічно «ознаку внутрішньої межі» та підтвердити шляхом гістологічного дослідження та ІГХ-дослідження з маркером p16 матеріалу мультицентричної прицільної біопсії межі поширення ЦІН 3 дистально та визначитися у технічній можливості проведення операції діатермоконізації.

Ділянки шийки матки з важкою дисплазією епітелію та внутрішньоепітеліальною карциномою можна видалити шляхом проведення операції діатермоконізації після неoad'ювантного етіотропного лікування, при цьому ділянки з дисплазією більш легкого ступеня, які за ІГХ з p16 негативні, можуть залишатися на стінках піхви. Продовження етіотропного лікування резидуальних явищ на стінках піхви проводять планово у післяопераційний період під кольпоскопічним та гістологічним моніторингом.

Другий клінічний варіант – важка дисплазія епітелію та внутрішньоепітеліальна карцинома шийки матки (ЦІН 3) локалізуються на ектоцервіксі та поширюються на склепіння та стінки піхви. Кольпоскопічно проявляється аномальною кольпоскопічною картиною II ступеня та гістологічно підтверджується важка дисплазія епітелію шийки матки і внутрішньоепітеліальна карцинома (ЦІН 3) на підставі результатів прицільної мультифокальної біопсії з ектоцервіксу, склепін'я та стінок піхви (мал. 4). Цей варіант має три основних прояви:

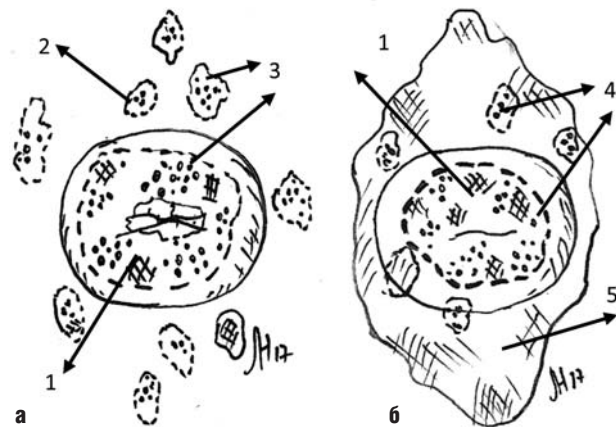
- варіант 2а: уся площа патологічної ділянки – це атипівий епітелій високого ступеня аномалії з дистальною межею на стінках піхви (мал. 4а);
- варіант 2б: уся площа патологічної ділянки – це атипівий епітелій високого ступеня аномалії з дистальною межею, що може локалізуватися як на стінках піхви, так і на ектоцервіксі, може бути у вигляді «язиків» (мал. 4б);
- варіант 2в: уся площа ділянки – це атипівий епітелій високого ступеня, ознака внутрішньої межі розташовується на стінці піхви або склепінні, дистальна межа представлена атипівим епітелієм низького ступеня (мал. 4в).

З технічної точки зору, провести операцію конізації по стінках піхви неможливо. У таких випадках після не-



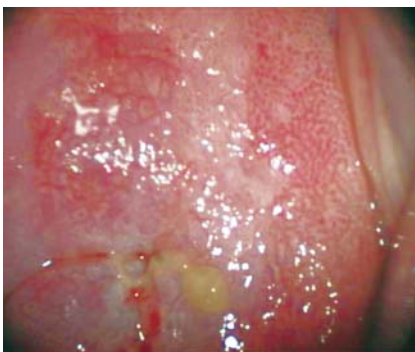
Мал. 4. Схематичне зображення: другий клінічний варіант та його варіації (а, б, в)

- 1 – атипівий епітелій високого ступеня аномалії з поширенням на склепіння та стінки піхви;
- 2 – дистальна межа атипівого епітелію;
- 3 – атипівий епітелій низького ступеня аномалії на стінках піхви;
- 4 – ознака внутрішньої межі



Мал. 6. Схематичне зображення: третій клінічний варіант та його варіації (а, б)

- 1 – атипівий епітелій високого ступеня аномалії у межах ектоцервіксу;
- 2 – атипівий епітелій високого ступеня аномалії на стінках піхви;
- 3 – лінія стику атипівого епітелію високого ступеня аномалії з нормальним;
- 4 – ознака внутрішньої межі;
- 5 – атипівий епітелій низького ступеня аномалії на ектоцервіксі та стінках піхви



Мал. 5. Кольпоскопічна фотографія. 36. × 6
Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується у каналі шийки матки. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження у межах зони трансформації циркулярно у 4 квадрантах 100% шийки матки з поширенням на склепіння та стінки піхви. Аномальна кольпоскопічна картина II ступеня: щільний оцтово-білий епітелій, груба пунктація, груба мозаїка, щільні оцтово-білі обідки навколо залоз. Гістологічно: ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви, клінічний варіант 2а



Мал. 7. Кольпоскопічна фотографія. 36. × 6
Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується у каналі шийки матки. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження мультицентрично поза межами зони трансформації циркулярно у 4 квадрантах 100% шийки матки з мультицентричним поширенням на склепіння та стінки піхви. Аномальна кольпоскопічна картина, неспецифічні ознаки: кератоз, лейкоплакія на тлі багатшарового плоского епітелію. Гістологічно: ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви, клінічний варіант 2а



Мал. 8. Кольпоскопічна фотографія. 36. × 6
Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується у каналі шийки матки. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження поза межами зони трансформації циркулярно у 4 квадрантах 100% шийки матки з поширенням на склепіння та стінки піхви. Аномальна кольпоскопічна картина, неспецифічні ознаки: кератоз, лейкоплакія. Гістологічно: ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви, клінічний варіант 2б

Таблиця 6

Розподіл пацієнток з ЦІН 3 з поширенням атипového епітелію на стінки піхви за клінічними варіантами по групах

Варіант ЦІН 3	Основна група (А), n=31				Контрольна група (В), n=31			
	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %
Перший	16	51,6	9,0	34,0-69,2	15	48,4	9,0	30,8-66,0
Другий	10	32,3	8,4	15,8-48,7	11	35,5	8,6	18,6-52,3
Третій	5	16,1	6,6	3,2-29,1	5	16,1	6,6	3,2-29,1

Примітки: P – частота; m – помилка репрезентативності; 95% CI – довірчий інтервал частоти

Таблиця 7

Частота зустрічальності кольпоскопічних ознак у хворих з ЦІН 3 з поширенням атипového епітелію на склепіння та стінки піхви

Кольпоскопічна ознака	Основна група (А), n=31				Контрольна група (В), n=31			
	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %
Щільний оцтово-білий епітелій	27	87,1	6,0	75,3-98,9	25	80,6	7,1	66,7-94,6
Груба мозаїка	15	48,4	9,0	30,8-66,0	17	54,8	8,9	37,3-72,4
Груба пунктація	12	38,7	8,7	21,6-55,9	13	41,9	8,9	24,6-59,3
Обідки навколо залоз	10	32,3	8,4	15,8-48,7	10	32,3	8,4	15,8-48,7
Ознака внутрішньої межі	19	61,3	8,7	44,1-78,4	18	58,1	8,9	40,7-75,4
Тонкий оцтово-білий епітелій	14	45,2	8,9	27,6-62,7	12	38,7	8,7	21,6-55,9
Кератоз та лейкоплакія	5	16,1	6,6	3,2-29,1	4	12,9	6,0	1,1-24,7
Гострокінцеві конділоми	4	12,9	6,0	1,1-24,7	5	16,1	6,6	3,2-29,1

Примітка. Групи зіставні за частотою зустрічальності кольпоскопічних ознак (p>0,05).

оад'ювантної етіотропної терапії виконують комбіновану операцію вагінальної трахелектомії типу А з резекцією верхньої третини піхви. Межу резекції на стінках піхви визначають інтраопераційно за допомогою візуальної проби з водним 2% розчином Люголя.

Третій клінічний варіант – важка дисплазія епітелію шийки матки та внутрішньоепітеліальна карцинома (ЦІН 3) локалізуються на екзоцервіксі та наявні мультицентричні вогнища на склепіннях та стінках піхви (мал. 6):

- варіант 3а: атипový епітелій високого ступеня аномалії локалізується на екзоцервіксі та мультицентричні вогнища атипového епітелію високого ступеня аномалії розташовані на тлі нормального багат шарового епітелію склепінь та піхви (мал. 6а);

- варіант 3б: атипový епітелій високого ступеня аномалії локалізується на екзоцервіксі та мультицентричні вогнища атипového епітелію високого ступеня аномалії розташовані на тлі атипového епітелію низького ступеня аномалії на склепіннях та стінках піхви (мал. 6б).

Такий варіант поширення дисплазії потребує детального кольпоскопічного дослідження слизової оболонки склепінь та стінок піхви аж до introitus vaginae. Часто мультицентричні вогнища бувають невеликих розмірів, подекуди їх може бути небагато.

Клінічне обстеження пацієнток з дисплазіями важкого ступеня та внутрішньоепітеліальною карциномою (ЦІН 3) з поширенням атипového епітелію на склепіння та стінки піхви засвідчило, що діагностика має певні особливості у даній категорії пацієнток (табл. 6).

Стінки піхви оглядають після завершення кольпоскопії під час поступового виведення дзеркал. Іноді є потреба проводити додаткові проби з 3–5% оцтовою кислотою та 2% водним розчином Люголя, зокрема у випадках, коли при кольпоскопії шийки матки не візуалізується дистальна (латеральна) межа ураження або наявні мультицентричні ураження слизової оболонки піхви.

Вивчення попередньої медичної документації пацієнток у 59,7% випадків засвідчило, що дистальну межу патологічного вогнища та мультицентричні патологічні вогнища, які розташовані на стінках піхви, кольпоскопіст не визначає внаслідок недостатньої клінічної настороги та недооцінювання стану епітелію піхви. Тобто у виписках пацієнток не визначені і не візуалізовані реальні межі ураження та мультицентричні вогнища дисплазії на склепіннях та стінках піхви. Недостатнє обстеження відбувається з двох основних причин: по-перше, внаслідок застосування гінекологічних дзеркал Куско, які фіксують шийку матки та унеможливають проведення адекватного оцінювання стану епітелію склепінь та піхви. Другою причиною є ігнорування проведення проби Шиллера з водним розчином Люголя, за якою ефективно виявляють такі поширені дисплазії цервікального та вагінального епітелію навіть без кольпоскопічного дослідження, та є ефективним засобом візуального контролю дистальної межі ураження. Два основні наслідки, що прослідковуються під час діагностики даної патології акушерами-гінекологами є невиявлення дисплазії кольпоскопічно у цілому та неадекватне хірургічне «лікування» таких дисплазій виключно у межах цервіксу, подеколи неодноразове.

Ознака внутрішньої межі, яка характерна для першого та 3б варіантів, часто не визначається кольпоскопістом внаслідок недостатньої експозиції з 3–5% оцтовою кислотою (мал. 9) та недостатніх навичок проведення дослідження. Відбувається неповне кольпоскопічне оцінювання і неправильний вибір місця прицільної біопсії. Ознака внутрішньої межі – на тлі тонкого оцтово-білого епітелію візуалізується щільний оцтово-білий епітелій. Внутрішня межа має бути візуалізована вздовж радіуса від оригінального стику, рухаючись у бік новоутвореного стику епітеліїв. Якщо вздовж радіуса визначаються дві різні за щільністю картини, вогнище, що розміщене ближче до зовнішнього вічка, буде мати більш важкий ступінь ураження, ніж периферійне. Відрізніти виражені ураження (II



Мал. 9. Кольпотофотограма. 36. × 6

Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується повністю на рівні зовнішнього вічка. Зона трансформації 1-го типу. Локалізація ураження у межах зони трансформації на 6 год, у 1-у квадранті 25% шийки матки. Аномальна кольпоскопічна картина II ступеня: щільний оцтово-білий епітелій, ознака внутрішньої межі; а – оцінювання проведено на 15–20 с після нанесення розчину оцтової кислоти – ознака внутрішньої межі чітко не візуалізується, недостатня експозиція з розчином оцтової кислоти; б – оцінювання проведено на 50–60 с після нанесення розчину оцтової кислоти – чітко візуалізується ознака внутрішньої межі.

ступінь) від слабо виражених (I ступінь) легше, ніж ураження I ступеня від нормальної картини або запальних змін (табл. 7).

Вивчення терапевтичного ефекту через три тижні після закінчення етіотропного лікування засвідчило, що у пацієток основної групи вірогідно частіше відбувається регрес площі ураження епітелію у порівнянні з пацієтками контрольної групи (табл. 8).

Через три тижні після курсу лікування із застосуванням додаткової терапії можливо досягти від 85 до 100,0% позитивної динаміки, тоді як при традиційній методиці лікування – від 41 до 75%, що статистично значуще менше ($p < 0,01$).

У даному дослідженні негативної динаміки після трьох тижнів лікування не спостерігалось, однак з урахуванням чисельності груп і рівнем значущості $\alpha = 0,05$ необхідно зазначити, що можливе отримання негативного результату лікування (менше 11%) у подібній когорті пацієток.

Дослідження засвідчило, що існує відносно сильний статистично достовірний зв'язок використання додаткового лікування порівняно з традиційною терапією ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$; $p < 0,01$). Через три тижні позитивна динаміка в основній групі (А) статистично достовірно збільшилася в 1,6 рази (RR=1,6; 95% CI: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

На другому етапі лікування проводили хірургічне втручання. Діатермоконізацію шийки матки виконували у пацієток з першим варіантом поширення дисплазії епітелію

шийки матки. Комбіновану вагінальну трахелектомію типу А з резекцією верхньої третини піхви виконували у пацієток з другим та третім клінічними варіантами.

ВИСНОВКИ

1. Установлено три клінічні варіанти ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви. У половини пацієток визначено перший клінічний варіант. Вибір комплексної програми лікування із хірургічним компонентом залежить від клінічного варіанта.

2. Основні кольпоскопічні ознаки ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви: щільний оцтово-білий епітелій, груба мозаїка, ознака внутрішньої межі.

3. Через три тижні після курсу лікування із застосуванням неоад'ювантної терапії з поєднанням тилорону з $\alpha 2b$ -інтерферону у формі вагінальних супозиторіїв можливо досягти від 85 до 100,0% позитивної динаміки, тоді як при традиційній методиці лікування – від 41 до 75%, що статистично значуще менше ($p < 0,01$).

4. Дослідження засвідчило, що існує відносно сильний статистично достовірний зв'язок неоад'ювантної терапії із застосуванням поєднання тилорону з препаратами інтерферону у формі супозиторіїв у комплексному лікуванні ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви порівняно з традиційною терапією ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$; $p < 0,01$). Через три тижні позитивна динаміка в основній групі (А) статистично вірогідно збільшується в 1,6 рази (RR=1,6; 95% CI: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

Таблиця 8

Динаміка кольпоскопічних ознак у хворих з ЦІН 3 з поширенням атипичного епітелію на склепіння та стінки піхви через три тижні після курсу комплексної неоад'ювантної терапії

Динаміка	Група		Порівняння груп	
	Основна (А), n=31 Абс. число (P±m,%) 95% CI, %	Контрольна (В), n=31 Абс. число (P±m,%) 95% CI, %	χ^2_1 ϕ р	RR 95% CI р
Позитивна	29 (93,5±4,4) 84,9-100,0	18 (58,1±8,9) 40,7-75,4	8,79 0,41 <0,01	1,6 1,2-2,2 <0,01
Стабілізація	2 (6,5±4,4) 0-15,1	13 (41,9±8,9) 24,6-59,3		
Негативна	0 (0±11,0) 0-11,0	0 (0±11,0) 0-11,0		

Примітки: χ^2_1 – критерій Хи-квадрат с поправкою Йейтса; ϕ – сила зв'язку; RR – відносний ризик; 95% CI – довірчий інтервал відносного ризику; р – рівень значущості.

Тяжелая дисплазия эпителия шейки матки и внутриэпителиальная карцинома (ЦИН 3) с распространением на своды и стенки влагалища. Диагностика и лечение
Н.Ф. Лигирда, В.С. Свинцицкий, М.С. Кротевич

Severe dysplasia of the epithelium of the cervix and intraepithelial carcinoma (CIN 3) with spreading to the vaults and walls of the vagina. Diagnosis and treatment
N.F. Lygyrda, V.S. Svintsitsky, M.S. Krotevich

изучение и систематизация основных клинических вариантов ЦИН 3 с распространением атипичного эпителия на своды и стенки влагалища; разработка комплексных подходов к лечению больных с ЦИН 3 с распространением атипичного эпителия на своды и стенки влагалища с применением неoadъювантной терапии и хирургического лечения; изучение терапевтической эффективности применения $\alpha 2b$ -интерферона в форме вагинальных суппозиториев и тилорона в комплексном лечении пациенток с ЦИН 3 с распространением атипичного эпителия на своды и стенки влагалища на первом этапе комплексного медикаментозного лечения.

Проведено обследование 62 пациенток с гистологически верифицированной дисплазией эпителия шейки матки тяжелой степени и внутриэпителиальной карциномой с распространением атипичного эпителия на своды и стенки влагалища. На этапе неoadъювантной этиотропной терапии пациентки были рандомизированно разделены на две группы. В основную группу (А) включено 31 пациентку, в контрольную группу (В) также включено 31 пациентку. В группе А пациенткам неoadъювантно назначен препарат $\alpha 2b$ -интерферона по 500 000 МЕ в форме вагинальных суппозиториев дважды в сутки 14 дней и препарат тилорон по 1 таблетке 125 мг один раз в сутки через день № 10. В группе В пациенткам назначена стандартная терапия – препарат $\alpha 2b$ -интерферона по 500 000 МЕ в форме вагинальных суппозиториев дважды в сутки 14 дней. Хирургический этап лечения проводили в соответствии с клиническим и гистологическим диагнозом и вариантом распространения процесса на стенки влагалища. Выполняли операции диатермокоагуляции шейки матки и комбинированной вагинальной трахелектомии типа А с резекцией верхней трети влагалища.

Установлены три клинических варианта ЦИН 3 с распространением на своды и стенки влагалища. Первый клинический вариант – ЦИН 3 локализуется на эктоцервиксе, ЦИН 1–2 (ИГХ с p16 отрицательная) локализуется на сводах и стенках влагалища. Второй клинический вариант – ЦИН 3 локализуется на эктоцервиксе и распространяется на свод и стенки влагалища. Третий клинический вариант – ЦИН 3 локализуется на эктоцервиксе и мультицентрические очаги ЦИН 3 – на сводах и стенках влагалища. Выбор комплексной программы лечения с хирургическим компонентом зависит от клинического варианта.

1. Установлены три клинических варианта ЦИН 3 с распространением на свод и стенки влагалища. У половины пациенток определен первый клинический вариант.

2. Основные кольпоскопические признаки ЦИН 3 с распространением на своды и стенки влагалища: плотный уксусно-белый эпителий, грубая мозаика, признак внутренней границы.

3. Через три недели после курса лечения с применением неoadъювантной терапии в сочетании тилорона с $\alpha 2b$ -интерфероном в форме вагинальных суппозиториев возможно достичь от 85 до 100,0% положительной динамики, тогда как при традиционной методике лечения – от 41 до 75%, что статистически значимо меньше ($p < 0,01$).

4. Исследование показало, что существует относительно сильная статистически достоверная связь неoadъювантной терапии с применением сочетания тилорона с препаратами $62b$ -интерферона в форме суппозиториев в комплексном лечении ЦИН 3 с распространением на свод и стенки влагалища по сравнению с традиционной терапией ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$, $p < 0,01$). Через три недели положительная динамика в основной группе (А) статистически достоверно увеличилась в 1,6 раза (RR=1,6; 95% CI: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

ЦИН 3, своды влагалища, влагалище, трахелектомия, лечение.

to study and systematize the main clinical variants of CIN 3 with the spread of atypical epithelium to the vaults and walls of the vagina; to develop complex approaches to the treatment of patients with CIN 3 with the spread of atypical epithelium to the vaults and walls of the vagina with neoadjuvant therapy and surgical treatment; to study the therapeutic effectiveness of the use of $\alpha 2b$ -interferon in the form of vaginal suppositories and Tyloron in the complex treatment of patients with CIN 3 with the spread of abnormal epithelium to the vaults and walls of the vagina during the first stage of complex drug treatment.

A survey of 62 patients with histologically verified CIN 3 with the spread of atypical epithelium to the vaults and walls of the vagina was carried out. At the stage of neoadjuvant etiotropic therapy, the patients were randomized into two groups. 31 patients were included in the main group (A), 31 patients were included in the control group (B). In group A, patients with neoadjuvant were given $62b$ -interferon at 500 000 IU in the form of vaginal suppositories twice a day for 14 days and a Tyloron 1 tablet 125 mg once a day in a day No.10. In group B, the standard therapy is intended for patients – an $\alpha 2b$ -interferon of 500 000 IU in the form of vaginal suppositories twice a day for 14 days. The surgical stage of treatment was carried out in accordance with the clinical and histological diagnosis and the variant of the process spread to the walls of the vagina. Diathermo-coagulation of the cervix and combined vaginal trachelectomy type A with resection of the upper third of the vagina were performed.

Three clinical variants of CIN 3 with spreading to the vaults and walls of the vagina were established. The first clinical variant – CIN 3 is localized to ectocervix, CIN 1–2 (IHC p16 negative) is localized on the vaults and walls of the vagina. The second clinical variant – CIN 3 is localized on ectocervix and extends to the vault and walls of the vagina. The third clinical variant – CIN 3 is localized on ectocervix and multicentric dissemination of CIN 3 – on vaults and walls of the vagina. The choice of an integrated treatment program with a surgical component depends on the clinical option.

1. Three clinical variants of CIN 3 with spreading to the vault and walls of the vagina have been established. Half the patients had the first clinical variant.

2. The main colposcopic signs of CIN 3 with spreading to the vaults and walls of the vagina: dense acetic-white epithelium, coarse mosaic, a sign of the internal border.

3. In 3 weeks after the course of treatment with neoadjuvant therapy in combination of Tyloron with $\alpha 2b$ -interferon in the form of vaginal suppositories, it is possible to achieve from 85 to 100,0% positive dynamics, whereas in the traditional method of treatment, from 41 to 75%, which is statistically significant less ($p < 0,01$).

4. The study showed that there is a relatively strong statistically significant association of neoadjuvant therapy using a combination of Tyloron with interferon- $\alpha 2b$ suppositories in the complex treatment of CIN3 with spreading to the vault and vaginal walls compared to conventional therapy ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$; $p < 0,01$). After three weeks, the positive dynamics in the main group (A) significantly increased (RR=1,6; 95% CI: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

CIN 3, vaginal vault, vagina, trachelectomy, treatment.

Сведения об авторах

Лигирда Наталия Федоровна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (098) 151-01-52.
Свинцицкий Валентин Станиславович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Кротевич Михаил Станиславович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 300.
2. Касаткин Е.В. Обоснованность и эффективность проведения иммуномодулирующей терапии при субклинических и латентных формах папилломавирусной инфекции, вызванной вирусом высокого онкогенного риска. Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 3-й: Тезисы. М; 2009; 82–82.
3. Касихина Е.И. Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение//Клин. дерматол. и венерол. – № 1. – С. 49–54.
4. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.:Практическая медицина, 2008. – 334 с.
5. Лигирда Н. Практична кольпоскопія. – Дніпро: Середняк Т.К., 2017. – 200 с.
6. Лигирда Н.Ф. Особливості кольпоскопічної діагностики передраку та початкових форм раку шийки матки / Н.Ф. Лигирда, Л.І. Воробйова, М.С. Кротевич // Клиническая онкология. – 2011. – № 1 (1). – С. 56–60.
7. Лигирда Н.Ф. Клинико-лабораторное обоснование комплексного лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий/ Лигирда Н.Ф., Воробьева Л.И. // Здоровье женщины. – 2002. – № 4 (12). – С. 23–27.
8. Лигирда Н.Ф. Тілорон та α 2в-інтерферон у лікуванні дисплазій епітелію шийки матки легкого та помірного ступеня з поширенням на склепіння та стінки піхви /Н.Ф. Лигирда, В.С. Свінціцький, Н.П. Цип, С.В. Неспрядько// Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 2 (22). – С. 25–26.
9. Маршетта Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. Метод и диагностика. – М.: Медпресс-информ, 2009.
10. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – 3-е изд., испр. и допол. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 240 с.
11. Singer A., Monaghan J.M. Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy. - 3rd ed.- Elsevier, 2013.
12. Schlaerth AC, Abu-Rustum NR. Role of minimally invasive surgery in gynecologic cancers/Oncologist. 2006 Sep;11(8):895–901.
13. Winter R. Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix/J Obstet Gynaecol Res. 1998 Dec; 24(6): 433–6.

Статья поступила в редакцию 22.09.17