

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Голюк Наталія Ярославівна

УДК 618.146-006-02:578.827.1]-085

**ОСОБЛИВОСТІ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ
ЗАСТОСУВАННІ ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ**

14.01.01- акушерство та гінекологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
(доктора філософії)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ Голюк Н.Я.

Науковий керівник:

Пирогова Віра Іванівна,

доктор медичних наук, професор

Львів - 2018

АНОТАЦІЯ

Голок Н.Я. Особливості патології шийки матки у користувачів гормональної контрацепції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01. «Акушерство та гінекологія» (022 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2018. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання сучасних акушерства та гінекології – оптимізації тактики ведення жінок із доброякісною патологією шийки матки при застосуванні гормональної контрацепції шляхом розробки диференційованих діагностично-лікувальних заходів на основі визначення маркерів порушення мікробіоти піхви, папіломавірусного інфікування та особливостей кольпоскопічної та цитологічної картини шийки матки.

Для вирішення поставлених завдань і досягнення мети в дослідження було включено 134 жінки, які використовували або бажали розпочати використання КОК з контрацептивною метою.

У відповідності до мети дослідження і для вирішення поставлених завдань робота виконувалась у декілька етапів.

На першому етапі проводилась порівняльна оцінка чинників ризику розвитку патології шийки матки, поширеність інфікування ВПЛ, стан біоценозу піхви, частота та вид патології шийки матки у жінок, які не використовують та використовують гормональну контрацепцію.

Другий етап передбачав розробку лікувально-профілактичних заходів для попередження або усунення патології шийки матки і оптимізації можливості використання КОК з метою запобігання непланованої вагітності.

На третьому етапі здійснено впровадження і оцінка ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

За результатами обстеження встановлено, що у жінок, які використовують гормональну оральну контрацепцію протягом 1-5 років, поширеність патології шийки матки значно вища і складає 78,6% проти 56,3% у жінок, які ніколи не приймали КОК ($p=0,0051$). Серед патології шийки матки у користувачів КОК переважають ектопія циліндричного епітелію (28,6 %), цервіцити (14,2 %), рубцеві зміни шийки матки (17,1 %), лейкоплакія (7,1 %), CIN I (5,7 %), тоді як у жінок, які не використовували КОК, ектопія циліндричного епітелію зустрічається у 1,83 рази рідше при однаковій частоті запальних уражень (цервіцитів) шийки матки при відсутності змін, характерних для CIN I.

Використання КОК протягом 1 – 5 років зумовлює зсув рН піхви у лужний бік у 64,3 % тоді як при відсутності прийому КОК - 40,6 % ($p=0,026$); у користувачів КОК при рН піхви $>4,5$ ризик розвитку фонових захворювань шийки матки становить $VR=3,3$; 95% ДІ: 1,5–7,5; $p<0,05$. Порушення стану мікробіоти піхви у жінок, що застосовують КОК, діагностовано у 78,6 % випадках, з них у 87,5 % жінок за використання КОК протягом 3-5 років та у 66,7% при використанні КОК протягом 1-2 років ($p=0,051$) і 32,8 % за відсутності прийому КОК ($p=0,0013$). Між тривалістю використання КОК і розвитком дисбіотичних процесів піхви існує прямий зв'язок (коефіцієнт пов'язаності Пірсона $C=0,471$). Кореляційно-регресійний аналіз зв'язку дисбіозу піхви з поширенням інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, показав наявність прямого зв'язку між досліджуваними ознаками ($r=0,786$, $p=0,002$).

Частота папіломавірусного інфікування у жінок, користувачів КОК складає 71,4 %, тоді як у жінок, які не використовували оральну гормональну контрацепцію – 34,4% ($p=0,0024$). У жінок, які від одного до п'яти років використовували КОК за наявності нормоценозу відносна частота виявлення

ВПЛ була у 2,45 разів вищою, ніж у потенційних споживачів КОК, при цьому частота ВПЛ інфікування при дисбіозі піхви у цих пацієнток була вірогідно вищою ($p=0,0393$), як і у потенційних споживачів КОК ($p=0,0043$). У жінок, що не використовували КОК інфікування ВПЛ переважало за наявності дисбіозу піхви ($p=0,0043$), на відміну від пацієнток, що використовували КОК протягом 3-5 років, у яких частота ВПЛ-інфікування була однаковою як при нормоценозі (80,0%), так і при порушенні стану мікробіоти піхви (80,0%). Відносний ризик ВПЛ-інфікування при наявності дисбіозу піхви у користувачів КОК складав $VR=2,0$; 95% ДІ 1,061-3,796, NNT 2,50. Водночас прийом КОК більше 3 років є чинником ризику ВПЛ-інфікування незалежно від стану мікробіоти піхви ($VR=2,1$; 95% ДІ 1,436-3,007, NNT 2,699).

Папіломавірусне інфікування діагностовано у 71,4 % жінок, що тривало використовують КОК. Аналіз розподілу генотипів ВПЛ-позитивних жінок, користувачів КОК показав, що найчастіше виділяються високоонкогенні 16 тип (26,4%) і 18 тип ВПЛ (19,4%), частота виявлення інших типів ВПЛ коливається від 9,7 % до 13,8 % і вірогідно не різниться ($p>0,05$). Дослідження показників вірусного навантаження показало, що клінічно мало значиме вірусне навантаження мало місце у 38,4 % випадках ВПЛ інфікування, клінічно значиме – у 38,4 % та підвищене вірусне навантаження з високим ризиком CIN – у 30,1% випадках

Нормальна цитологічна картина (I тип за Папаніколау і NIL за системою Bethesda) мала місце тільки у 17,5 % жінок, які приймали КОК протягом 3-5 років і у 33,3 % при використанні КОК від 1 до 2 років ($p=0,2321$) і достовірно різнилась від частоти виявлення NIL у жінок, що не використовували КОК - 51,6 % ($p=0,0281$).

На основні даних, що свідчать про значну поширеність патології шийки матки, дисбіотичних процесів піхви та інфікування ВПЛ і іншими збудниками, що передаються статевим шляхом у жінок, користувачів КОК, була запропонована діагностично-лікувальна тактика з диференційованим

застосуванням антибактеріальної, протівірусної, імуномодулюючої та пробіотичної топічної і системної терапії.

Пацієнтки з виявленим ВПЛ інфікуванням і патологією шийки матки для оцінки ефективності розроблених лікувальних заходів були рандомізовані на клінічні групи і підгрупи на основі тривалості застосування КОК.

I-ЛІ групу склали 50 жінок, які на момент включення у дослідження приймали монофазні КОК протягом 1-5 років: пацієнтки I-АЛІ підгрупи (32 пацієнтки) приймали КОК 3 – 5 років, пацієнтки I-ВЛІ підгрупи (18 жінок) приймали аналогічні низькодозовані КОК протягом 1 - 2 років.

У II-ЛІ групу увійшли 22 пацієнтки, у яких застосування КОК передбачалось після проведеного курсу лікування.

Лікувальний комплекс передбачав проведення диференційованої антибактеріальної, протівірусної, імуномодулюючої та пробіотичної терапії.

Застосування діагностично-лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, дисбіотичними процесами піхви та інфікуванням ЗПСШ і ВПЛ показало значно вищу ефективність терапії до початку застосування КОК ($p=0,039$).

За даними цитологічного обстеження ефективність терапії у жінок, що використовують КОК протягом 1-5 років склала 58,7% та 85,9% за відсутності прийому КОК ($p=0,0196$), за елімінацією ВПЛ – відповідно 62,0 % і 86,4 % ($p=0,0337$), за ефективністю терапії ЗПСШ – 93,4% та 76,6 % відповідно ($p=0,036$), за динамікою зниження вірусного навантаження ВПЛ – 79,2% і 96,7 % відповідно ($p=0,0343$).

В середньому клініко-лабораторна ефективність диференційованих лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ та дисбіотичними процесами піхви, які отримували лікування на тлі тривалого прийому КОК, склала $69,1 \pm 8,8$ % та $90,6 \pm 4,5$ % у жінок, які не приймали КОК в період лікування ($p=0,0399$).

Уточнено основні чинники ризику, відношення шансів та відносний ризик патології шийки матки та ВПЛ-інфікування при порушенні стану мікробіоти піхви в залежності від тривалості прийому КОК.

Показано роль дисбіотичних процесів нижнього відділу генітального тракту, використання бар'єрного методу контрацепції, особливостей сексуального життя, в інфікуванні ВПЛ у жінок, які вживають КОК і розвитку патології шийки матки.

Отримані нові дані щодо частоти і типів дисбіотичних процесів піхви у споживачів КОК. Встановлено кореляційні зв'язки дисбіозу піхви, частоти і типів ВПЛ інфікування з ризиком розвитку патології шийки матки при застосуванні КОК.

Отримані результати дозволили розширити наявні дані щодо патогенезу патології шийки матки на тлі тривалого прийому КОК, та науково обґрунтувати необхідність удосконалення діагностичних і лікувальних заходів.

Обґрунтовано оптимальний режим диференційованих лікувальних програм для жінок з патологією шийки матки, ВПЛ-інфікуванням і дисбіозами піхви, які тривало використовують гормональну контрацепцію.

Доведено, що усунення дисбіотичних станів піхви, інфікування ВПЛ і ЗПСШ є більш ефективним до початку застосування гормональної контрацепції, що дозволяє попередити розвиток патології шийки матки.

У результаті проведених досліджень удосконалено тактику обстеження і ведення жінок, що тривало використовують КОК.

Обґрунтовано, розроблено та впроваджено комплекс диференційованих діагностично-лікувальних заходів за наявності патології шийки матки у жінок, що застосовують гормональну оральну контрацепцію.

Ключові слова: шийка матки, патологія шийки матки, гормональна контрацепція, папіломавірус, мікробіота піхви.

Список публікацій здобувача за темою дисертацій:

1. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Особливості ведення хворих із папіломавірусною інфекцією в умовах застосування гормональної контрацепції. Здоровье женщины. 2011; 7 (63): С.192 – 196.
2. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Голюк НЯ. Ефективність використання препарату Неотризол у комплексному лікуванні змішаних фононих уражень шийки матки. Здоровье женщины. 2011; 6 (62): С.116 – 8.
3. Пирогова ВІ, Голюк НЯ, Вереснюк НС. Стратегія і тактика при герпесвірусних ураженнях органів репродуктивної системи. Здоровье женщины. 2012; 5 (71): 69-73.
4. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Гормональна контрацепція у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки і папіломавірусним інфікуванням – діагностичні і лікувальні аспекти. Здоровье женщины. 2013; 5 (81): 132-6.
5. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Голюк НЯ. Сучасні тенденції в діагностичній і лікувальній тактиці при фононих захворюваннях шийки матки. Здоровье женщины. 2014; 3 (89): 130-4.
6. Голюк НЯ, Пирогова ВІ. Оцінювання ризику та частота патології шийки матки при ВПЛ-інфікуванні у користувачів гормональної контрацепції. Здоровье женщины. 2015; 5(101): 62-5.
7. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Перебіг фононих процесів ектоцервіксу на тлі застосування гормональної контрацепції. Таврический медико-биологический вестник. 2011; 14 (3,ч.2):280
8. Голюк НЯ. Патологія шийки матки у жінок, що застосовують гормональну контрацепцію. Матеріали 1-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини», Львів, 4-8 квітня 2011:51-52.

ANNOTATION

Goluk N.Ya. Peculiarities of cervical pathology in users of hormonal contraception. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.01. «Obstetrics and Gynecology» (022 – Health protection). - Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2018. – Vinnytsia National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2018.

The dissertation presents a theoretical generalization and proposes a new solution of the current scientific problem of modern obstetrics and gynaecology - optimization of the tactics of women with benign cervical pathology in the application of hormonal contraception by developing differentiated diagnostic and therapeutic measures on the basis of determining the markers of vaginal microbiote, papillomavirus infection and features of the colposcopic and a cytological picture of the cervix.

To address the goals and objectives of the study, 134 women were included or wanted to start using COCs for contraceptive purposes. In accordance with the purpose of the study and to solve the tasks, the work was carried out in several stages.

At the first stage a comparative assessment of the risk factors for the development of pathology of the cervix, the prevalence of HPV infection, the state of biocenosis of the vagina, the frequency and type of pathology of the cervix in women who do not use and use hormonal contraception.

The second stage involved the development of treatment and prevention measures to prevent or eliminate the pathology of the cervix and optimize the possibility of using COC to prevent unplanned pregnancy.

In the third stage implementation and evaluation of the effectiveness of the proposed treatment and prevention measures was implemented.

According to the results of the survey, it has been found that women who use hormonal oral contraception for 1-5 years, the prevalence of cervical cancer is much higher and is 78.6% vs 56.3% in women who have never taken COCs ($p=0,0051$). Among the cervical pathologies of COC users, ectopia of the cylindrical epithelium (28.6%), cervicitis (14.2%), cervical changes in the cervix (17.1%), leukoplakia (7.1%), CIN I (5.7%), while in women who did not use COCs, the epidemic of the cylindrical epithelium was found to be 1.83 times less frequently at the same frequency of inflammatory lesions (cervicitis) of the cervix in the absence of changes characteristic of CIN I.

The use of COC for 1 to 5 years results in a shift in the pH of the vagina to the alkaline side at 64.3%, whereas in the absence of COC intake - 40.6% ($p=0.026$); at users of COC at pH of the vagina > 4.5 the risk of development of background diseases of the cervix is $RR=3.3$; 95% CI: 1.5-7.5; $p<0.05$. Violation of vaginal microbiotypes in women using COC has been diagnosed in 78.6% of cases, of which 87.5% of women use COCs within 3-5 years and 66.7% with COC use within 1-2 years ($p=0,051$) and 32.8% in the absence of COC ($p=0.0013$). There is a direct relationship between the duration of the use of COCs and the development of vaginal dysbiotic processes (Pearson $C_s=0.471$). Correlation-regression analysis of the connection of vaginal dysbiosis with the spread of infection by sexually transmitted pathogens showed a direct relationship between the investigated features ($r=0.786$, $p=0.002$).

The incidence of papillomavirus infection in women, COC users is 71.4%, whereas in women who did not use oral hormonal contraception - 34.4% ($p=0.0024$). In women who have used COCs from one to five years in the presence of normocenosis, the relative frequency of HPV detection was 2.45 times higher than that of potential COC users, while the incidence of HPV infection in vaginal dysbiosis in these patients was significantly higher ($p=0,0393$), as well as in potential consumers of COCs ($p=0.0043$). In women who did not use COCs, HPV infection was prevalent in the presence of vaginal dysbiosis ($p = 0.0043$), unlike

patients who used COCs within 3-5 years, in whom the incidence of HPV infection was the same as in normocenosis (80.0%), as well as in case of violation of the microbiota of the vagina (80.0%). The relative risk of HPV infection in the presence of vaginal dysbiosis among COC users was $RR = 2.0$; 95% CI 1.061-3.796, NNT 2.50. At the same time, taking COC for more than 3 years is a factor in the risk of HPV infection, regardless of the state of microbiota of the vagina ($RR = 2.1$; 95% CI 1,436-3,007; NNT 2,699).

Papillomavirus infection has been diagnosed in 71.4% of women using COCs for a long time. Analysis of the distribution of genotypes of HPV-positive women, users of COC showed that most high-precognition 16 types (26.4%) and 18 type of HPV (19.4%) are most often isolated, the frequency of detection of other types of HPV varies from 9.7% to 13.8 % and probably does not differ ($p > 0.05$). The study of viral load showed that viral load was clinically insignificant in 38.4% of cases of HPV infection, clinically relevant - 38.4%, and increased viral load with high risk of CIN - in 30.1% of cases

A normal cytological picture (Type I for Papanicola and NIL for the Bethesda system) occurred only in 17.5% of women taking COC over 3-5 years and 33.3% using COC from 1 to 2 years ($p = 0,2321$) and significantly differed from the incidence of NIL in women who did not use COCs - 51.6% ($p = 0.0281$).

The main data suggesting a significant prevalence of cervical pathology, dysbiotic vaginal processes and HPV infection and other sexually transmitted infections in women, COC users, was proposed diagnostic and therapeutic tactics with differentiated use of antibacterial, antiviral, immunomodulatory and probiotic topical and systemic therapy.

Patients with identified HPV infection and pathology of the cervix to evaluate the effectiveness of developed therapeutic measures were randomized to clinical groups and subgroups based on the duration of COC use.

The I-L group consisted of 50 women who at the time of inclusion included monophasic COCs for 1-5 years at the time of inclusion: the I-AL subgroup (32

patients) received COCs 3 to 5 years, the I-IV subgroup (18 women) received similar low-dose COCs for 1 to 2 years. The II-L group consisted of 22 patients, in whom the use of COC was anticipated after the course of treatment.

The medical complex provided for differentiated antibacterial, antiviral, immunomodulatory and probiotic therapy.

The use of diagnostic and therapeutic measures in women with cervical pathology, dysbiotic vaginal processes and infection with STDs and HPV showed significantly higher efficacy prior to the start of COC use ($p=0.039$).

According to cytological examination, the effectiveness of therapy in women using COC for 1-5 years was 58.7% and 85.9% in the absence of COC ($p=0.0196$), after elimination of HPV - 62.0% and 86 respectively, 4% ($p=0.0337$), based on the effectiveness of STD treatment - 93.4% and 76.6% respectively ($p=0.036$), according to the dynamics of reduction of viral load of HPV - 79.2% and 96.7% respectively ($p=0.0343$).

On average, the clinical and laboratory efficacy of differentiated therapeutic measures in women with cervical pathology, HPV infection and other STDs and vaginal dysbiotic processes receiving treatment with long-term COC use was $69.1\pm 8.8\%$ and $90.6\pm 4.5\%$ in women who did not take COCs during treatment ($p=0.0399$).

The main risk factors, the ratio of chances and relative risk of pathology of the cervix and HPV infection in the violation of the microbiota state of the vagina, depending on the duration of COC intake, are specified.

The role of dysbiotic processes of the lower part of the genital tract, the use of barrier contraceptive methods, sexual life characteristics, and the prevention of HPV in women who use COCs and the development of pathology of the cervix are shown.

New data on the frequency and types of vaginal dysbiotic processes in COC users were obtained. Correlation relations of vaginal dysbiosis, frequency and

types of HPV infection with risk of development of cervical pathology in the application of COCs are established.

The obtained results allowed to expand the available data on the pathogenesis of cervical pathology on the background of long-term administration of COCs, and to scientifically substantiate the need to improve diagnostic and therapeutic measures.

The optimal mode of differentiated therapeutic programs for women with cervical pathology, HPV infection and vaginal dysbiosis, which continued to use hormonal contraception, was substantiated.

It is proved that elimination of vaginal dysbiotic conditions, infection of HPV and STDs is more effective before the use of hormonal contraception, which allows to prevent the development of pathology of the cervix.

As a result of the research, the tactics of the examination and management of women who have been using COC for a long time have been improved.

The complex of differentiated diagnostic and therapeutic measures in the presence of cervical pathology in women who use hormonal oral contraception is substantiated, developed and implemented.

Key words: cervix, pathology of the cervix, hormonal contraception, papillomavirus, microbiota of the vagina.

List of publisher publications on the topic of thesis:

1. Pyrohova VI, Goluk NN. Peculiarities of the management of patients with papillomavirus infection in conditions of the use of hormonal contraception. Health of a woman. 2011; 7 (63): C.192 - 196.

2. Pyrohova VI, Veresnyuk NA, Goluk NN. The efficacy of Neotrizol in the complex treatment of mixed background lesions of the cervix. Health of a woman. 2011; 6 (62): p.116 - 8.

3. Pyrohova VI, Goluk NN, Veresnyuk NA. Strategy and tactics for herpesvirus lesions of organs of the reproductive system. Health of a woman. 2012; 5 (71): 69-73.

4. Pyrohova VI, Goluk NN. Hormonal contraception in women with background cervical and papillomaviral infections - diagnostic and therapeutic aspects. Health of a woman. 2013; 5 (81): 132-6.

5. Pyrohova VI, Veresnyuk NA, Goluk NN. Modern tendencies in diagnostic and therapeutic tactics with background diseases of the cervix. Health of a woman. 2014; 3 (89): 130-4.

6. Goluk NN, Pyrohova VI,. Risk assessment and frequency of uterine cervical pathology in HPV infections in users of hormonal contraception. Health of a woman. 2015; 5 (101): 62-5.

7. Pyrohova VI, Goluk NN. The course of background processes ectotserviks on the background of the use of hormonal contraception. Taurian medical and biological messenger. 2011; 14 (3, part 2): 280

8. Golyk NN Pathology of the cervix in women who use hormonal contraception. Materials of the 1 st General University Scientific and Practical Conference of Young Scientists "Controversial Issues of Modern Clinical Medicine", Lviv, April 4-8, 2011: 51-52.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. ГОРМОНАЛЬНА ОРАЛЬНА КОНТРАЦЕПЦІЯ І ПАТОЛОГІЯ ШИЙКИ МАТКИ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури)	24
1.1. Соціально-медична значимість охорони репродуктивного здоров'я жінок	24
1.2. Гормональна оральна контрацепція і репродуктивне здоров'я	26
1.3. Папіломавірусне інфікування і гормональна оральна контрацепція	28
1.4. Сучасні підходи до діагностики патології шийки матки і папіломавірусного інфікування	40
1.5. Сучасні підходи до лікування патології шийки матки на тлі папіломавірусного інфікування і дисбіозів піхви	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1. Клініко-лабораторні методи обстеження	52
2.2. Діагностика стану мікробіоти піхви, інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом та ВПЛ- інфікування	53
2.3. Діагностика патології шийки матки	55
2.4. Статистичні методи обстеження	60
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК	62
3.1. Клінічна характеристика жінок, користувачів гормональної оральної контрацепції	62
3.2. Візуалізація патології шийки матки у користувачів гормональної оральної контрацепції	77

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ МІКРОБІОТИ ПІХВИ І ПОШИРЕНІСТЬ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ У ЖІНОК ПРИ ВИКОРИСТАННІ ГОРМОНАЛЬНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ	82
4.1. Дослідження особливостей стану мікробіоти піхви у жінок, які використовують КОК	82
4.2. Вивчення поширеності папіломавірусного інфікування у обстеженої когорти жінок	95
РОЗДІЛ 5. КОЛЬПОСКОПІЧНА І ЦИТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК, КОРИСТУВАЧІВ ГОРМОНАЛЬНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ	104
5.2 Цитологічна характеристика стану шийки матки у жінок, користувачів гормональних оральних контрацептивів	109
РОЗДІЛ 6. РОЗРОБКА І ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ЗАСАД ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ В УМОВАХ ВПЛ-ІНФІКУВАННЯ І ДИСБІОЗІВ ПІХВИ У ЖІНОК, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ГОРМОНАЛЬНУ ОРАЛЬНУ КОНТРАЦЕПЦІЮ	114
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	126
ВИСНОВКИ	152
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	157
ДОДАТКИ	189
ДОДАТОК А	190
ДОДАТОК Б	191

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВІЛ	–	Вірус імунодефіциту людини
ВМС	–	Внутрішньоматкові системи
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ВПГ	–	Вірус простого герпесу
ВПЛ	–	Вірус папіломи людини
ВР	–	Відношення ризиків
ВШ	–	Відношення шансів
ГЕ	–	Геном-еквівалент
ДІ	–	Довірчий інтервал
ДТК	–	Діатермокоагуляція
ЗБМ	–	Загальна бактеріальна маса
Е ₃	–	Естрадіол
ІМТ	–	Індекс маси тіла
ІПСШ	–	Інфекції, що передаються статевим шляхом
КОК	–	Комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	–	Лютеїнізуючий гормон
МЦ	–	Менструальний цикл
НПЗП	–	Нестероїдний протизапальний препарат
П	–	Прогестерон
Пл	–	Пролактин
ПЛР	–	Полімеразна ланцюгова реакція
РШМ	–	Рак шийки матки
УЗД	–	Ультразвукове дослідження
ФСГ	–	Фолікулостимулюючий гормон
ЦІН	–	Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
ШМ	–	Шийка матки
ЩЗ	–	Щитоподібна залоза

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гормональні оральні контрацептиви – найбільш часто використовуваний в світі метод контрацепції і гормонотерапії. В Україні все більше жінок використовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК) як з метою планування сім'ї, так і в зв'язку з різною гінекологічною патологією (Ганжий І.Ю., 2007; Миронюк Ю.М., 2008; Жук С.І., 2017). У той же час незважаючи на впровадження протягом останніх років нових методів діагностики і лікування, одне з перших місць у структурі гінекологічної захворюваності займає патологія шийки матки (Воробйова Л.І., 2006; Запорожан В.М. і співавт., 2013; Татарчук Т.Ф. і співавт., 2013; Роговская С.И., 2016; Кондратюк В.К. і співавт., 2017). Характерними особливостями патології шийки є виникнення в будь-якому віці, тривалий перебіг, певна стадійність, схильність до рецидивування, при цьому розвиток патологічних процесів може бути зумовлений різноманітними чинниками – вірусною і бактеріальною інфекцією, порушеннями гормонального балансу, зміною біоценозу та локального імунітету статевих шляхів, травмами, розривами тощо (Прилепская В.Н., 2009; Потапов В.О. і співавт., 2013). Використання КОК як з контрацептивною, так і лікувальною метою серед широких верств жінок репродуктивного віку, зумовлює важливість продовження вивчення впливу гормональної контрацепції на частоту виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, оскільки у ряді досліджень було показано, що тривале застосування (протягом 5 і більше років) КОК призводить до збільшення ризику раку шийки матки (Madeleine M.M і співавт., 2001; Moodley J. і співавт., 2003; Hannaford P.C. et al., 2007). Залишається дискутабельним, чи пов'язано це з ізольованим впливом КОК або є наслідком впливу комплексу факторів, серед яких дисбіотичні процеси нижнього відділу генітального тракту, папіломавірусне (ВПЛ) інфікування тощо (Morrison C і співавт., 2003; de Villiers E.M., 2003; Collins S. et al, 2010; Bright

P.L. et al., 2011), водночас ряд досліджень заперечують кореляцію між застосуванням КОК і виникненням CIN (Green J. et al, 2010; Berrington A. et al., 2002; Appleby P. et al., 2007; Ghanem K.G. et al, 2011).

Особливо несприятливим є поєднання хронічного запалення і проліферативних змін ендocerвіксу, що виникає при порушенні стану мікробіоти піхви. Дисбіотичні процеси піхви збільшують ймовірність інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, в першу чергу вірусом папіломи людини (Подзолкова Н.М. і співавт., 2011; Jahic M. et al., 2013; Murta E.F., 2014; Суханова А.А., 2016). Однак питання впливу тривалого прийому КОК на стан мікробіоти піхви, розвиток і перебіг патології шийки матки, ризик папіломавірусного інфікування вивчений недостатньо, питання послідовності й обсягу діагностичних та лікувальних заходів у користувачів гормональної контрацепції при патології шийки матки продовжують залишатись суперечливими, що обумовлює актуальність їх подальшого вивчення для розробки обґрунтованих превентивних і лікувальних заходів щодо патології шийки матки у даної верстви жінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Прогнозування порушень, профілактика, лікування і реабілітація репродуктивного здоров'я жінок у різні вікові періоди в сучасних соціально-економічних умовах Львівщини» (№ держреєстрації 0106U012668 РН.20.00.0001.06, термін виконання 2006-2010) та «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і корекція виявлених порушень» (№ державної реєстрації 0111U000125, РН.20.00.0001.11, термін виконання 2011-2014). Дисертант є співвиконавцем НДР.

Мета дослідження: покращити ефективність лікування патології шийки матки у користувачів КОК шляхом розробки диференційованих діагностично-лікувальних заходів на основі визначення маркерів порушення мікробіоти піхви, папіломавірусного інфікування та особливостей кольпоскопічної та цитологічної картини шийки матки.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність і структуру патології шийки матки у жінок, користувачів оральних гормональних контрацептивів.

2. Встановити особливості стану мікробіоти піхви і поширеність інфікування вірусом папіломи людини в залежності від тривалості прийому комбінованих оральних контрацептивів.

3. Дослідити морфологічні, кольпоскопічні та цитологічні особливості шийки матки у користувачів КОК за наявності порушень мікробіоти піхви і ВПЛ-інфікування.

4. Обґрунтувати диференційовані лікувальні заходи для жінок з порушеннями мікробіоти піхви, ВПЛ інфікуванням і патологією шийки матки в умовах використання гормональної оральної контрацепції.

5. Впровадити й оцінити ефективність терапії патології шийки матки у користувачів КОК з ВПЛ інфікуванням і порушеннями мікробіоти піхви.

Об'єкт дослідження: особливості патології шийки матки у жінок, користувачів гормональної контрацепції.

Предмет дослідження: комбінована оральна гормональна контрацепція, патологія шийки матки, кольпоскопічні і цитологічні особливості шийки матки, мікробіота піхви, папіломавірусне інфікування.

Методи дослідження: клініко-параклінічні, імуноферментні, молекулярно-біологічні, ультрасонографічні, інструментальні, біохімічні, імунохемілюмінісцентні, математичні, статистичні.

Наукова новизна дослідження. У роботі наведено нове вирішення актуальної проблеми сучасної гінекології щодо оптимізації тактики ведення

жінок із патологією шийки матки при застосуванні гормональної оральної контрацепції шляхом розробки диференційованих лікувальних заходів на основі визначення маркерів порушення мікробіоти піхви, папіломавірусного інфікування та особливостей цитологічної картини шийки матки.

Уточнено основні чинники ризику, відношення шансів та відносний ризик патології шийки матки та ВПЛ-інфікування при порушенні стану мікробіоти піхви в залежності від тривалості прийому КОК.

Показано роль дисбіотичних процесів нижнього відділу генітального тракту, використання бар'єрного методу контрацепції, особливостей сексуального життя, в інфікуванні ВПЛ у жінок, які вживають КОК і розвитку патології шийки матки.

Отримані нові дані щодо частоти і типів дисбіотичних процесів піхви у споживачів КОК. Встановлено кореляційні зв'язки дисбіозу піхви, частоти і типів ВПЛ інфікування з ризиком розвитку патології шийки матки при застосуванні КОК.

Отримані результати дозволили розширити наявні дані щодо патогенезу патології шийки матки на тлі тривалого прийому комбінованих оральних контрацептивів та науково обґрунтувати необхідність удосконалення діагностичних і лікувальних заходів.

Обґрунтовано оптимальний режим диференційованих лікувальних програм для жінок з патологією шийки матки, ВПЛ-інфікуванням і дисбіозами піхви, які тривало використовують гормональну контрацепцію. Доведено, що усунення дисбіотичних станів піхви, інфікування ВПЛ і ЗПСШ є більш ефективним до початку застосування гормональної контрацепції, що дозволяє попередити розвиток патології шийки матки.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень удосконалено тактику обстеження і ведення жінок, що тривало використовують КОК. Обґрунтовано, розроблено та впроваджено комплекс диференційованих діагностично-лікувальних заходів

за наявності патології шийки матки у жінок, що застосовують гормональну оральну контрацепцію.

Результати дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм впроваджено у роботу акушерсько-гінекологічних відділень закладів охорони здоров'я м. Львова та області, м. Луцьк та Волинської області, м. Чернівці, м.Київа. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Дисертантом особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Особисто автором проведено формування когорти обстежених жінок, вивчення поширеності та структури патології шийки матки, стану мікробіоти піхви і поширеності ВПЛ у жінок, користувачів гормональних контрацептивів.

Клінічне, кольпоскопічне та цитологічне обстеження 134 пацієнок, користувачів КОК та 25 жінок без гінекологічної і соматичної патології, забір матеріалу для бактеріологічних, молекулярно-біологічних, гормональних, морфологічних досліджень виконувались особисто автором або за його безпосередньої участі.

Статистична обробка даних, аналіз й узагальнення результатів клінічних, параклінічних та лабораторних досліджень, формулювання основних положень дисертації і висновків виконані автором самостійно.

На основі отриманих результатів автором розроблені принципи моніторингу стану шийки матки, запропоновано диференційовані лікувальні заходи за наявності патології шийки матки у жінок, які приймають КОК. У роботах, виконаних у співавторстві, дисертанту належали вибір напрямку

досліджень, проведення клініко-лабораторного обстеження жінок, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на 1-ї загальноуніверситетської науково-практичній конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини» (Львів, 4-8.04. 2011); Міжнародній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (Судак, 10-11.05.2011); науково-практичній конференції «Сучасні аспекти перинатальної медицини. Телемедицина в практиці світової та української медичної спільноти» (Львів, 17-19.04.2013); всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 03 – 04 квітня 2014 р); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології» (Чернівці, 16.10.2014); SGI 61st Annual Scientific Meeting «Transforming Women’s Health via Translational Investigation: a Global Perspective» (Florence, Italy, March 26-29 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини» (Дніпро, 26-27.03.2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та корекції розладів сексуального здоров’я» (Львів, 16-17.04.2015); регіональній науково-практичній конференції «Гіперпластичні процеси жіночої репродуктивної сфери – від науки до практики» (Івано-Франківськ, 29.11.2016), розширеному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, 12.01.2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 робіт, з них 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 – у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 192 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, 2 додатків. Перелік використаних джерел містить 293 посилання, з них 166 – кирилицею, 127 – латиницею і займає 30 сторінок. Робота ілюстрована 30 таблицями і 16 рисунками.

РОЗДІЛ I
ГОРМОНАЛЬНА ОРАЛЬНА КОНТРАЦЕПЦІЯ І ПАТОЛОГІЯ
ШИЙКИ МАТКИ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ
(огляд літератури)

1.1. Соціально-медична значимість охорони репродуктивного здоров'я жінок

Збереження репродуктивного здоров'я жінок є одним з пріоритетних завдань сучасної медицини у всьому світі. Репродуктивне здоров'я – індикатор стану здоров'я суспільства й держави, а реалізація стратегії в галузі охорони репродуктивного здоров'я населення базується на його вивченні та поведінки населення з урахуванням удосконалення медико-профілактичної допомоги сім'ї [76, 107, 110, 134, 156, 220].

Завдяки досягнутим міжнародним угодам, зокрема декларації Міжнародної конференції з народонаселення і розвитку в Каїрі (1994 р.) і стратегії ВООЗ в сфері репродуктивного здоров'я від 2004 р., репродуктивне здоров'я і планування сім'ї стали важливими міжнародними пріоритетами. На Всесвітньому саміті 2005 р. була досягнута домовленість лідерів різних країн світу зробити прагнення до загального репродуктивного здоров'я національними стратегіями для досягнення Цілей розвитку тисячоліття ООН до 2015 р. з заявою, що «прогрес для жінок є прогресом для всіх» [136, 240]. Охорона здоров'я жінок, дітей і підлітків продовжує залишатись в центрі уваги світової і європейської спільноти, що зазначено в Глобальній стратегії охорони здоров'я жінок, дітей і підлітків 2016–2030 рр.

До найбільш вагомих чинників, які впливають на формування репродуктивного здоров'я, належить штучне переривання вагітності. Саме аборти негативно впливають на фертильність жінки, перебіг наступних вагітностей та пологів. За даними ВООЗ, у світі близько 50% вагітностей, які

наступають щоденно, – незаплановані, близько 25% – небажані, а близько 150 тис. вагітностей закінчуються щодня абортами, що становить щорічно до 53 млн. штучних абортів [31, 91, 106]. Існує чимало даних про те, що застосування контрацептивів зменшує рівень абортів. Тенденції до зменшення кількості абортів внаслідок збільшення застосування контрацептивів простежувались у різні проміжки часу впродовж 90-х років у 12 країнах східної Європи та центральної Азії, спостерігалось збільшення використання сучасних протизаплідних засобів у кожній країні впродовж минулого десятиріччя, що, як правило, співпадало зі стабільним зменшенням рівня абортів [45, 106, 264, 287].

Кінець ХХ ст. означився розробленням і поширенням сучасних контрацептивних технологій (гормональні та внутрішньоматкові контрацептиви, хірургічна стерилізація тощо) [45, 76, 91, 122, 156, 264]. Ці засоби є надійними і безпечними у застосуванні для більшості жінок, за умови відсутності патологічних станів в організмі. У той же час, їх використання передбачає необхідність медичного контролю та індивідуального підбору [55]. При виборі контрацептивного засобу фахівець і пацієнт виходять з того, що метод повинен бути ефективним і зручним у застосуванні, можливий ризик ускладнень має бути зведений до мінімуму. Широке використання контрацепції сприяє зниженню числа небажаних вагітностей і збереженню репродуктивного здоров'я і у зв'язку з цим має не тільки медичне, але і соціальне значення [31, 55, 106, 118, 136, 229].

Гормональні оральні контрацептиви на даний час це не тільки засіб попередження небажаної вагітності, але й лікування і профілактики захворювань репродуктивних органів. Гормональні контрацептиви при відповідності критеріям якості і ефективності (ефективність, добра переносимість, зручність прийому, мінімальна частота побічних ефектів, відсутність збільшення маси тіла, добрий контроль циклу) є засобом лікування дисменореї, мастодинії, передменструального синдрому, порушень

менструального циклу тощо [45, 57, 118, 147, 205, 287]. Тільки в п'яти європейських державах комбіновані оральні контрацептиви (КОК) застосовують 22 млн. жінок репродуктивного віку [264], а в світі постійними користувачами КОК є 63 млн. жінок [76, 118, 220]. Отримуються все новіші дані щодо позитивних властивостей КОК: зниження ризику раку яєчників, ендометрія, товстої кишки, запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ) і ектопічної вагітності тощо [151, 172]. Сьогодні гормональна контрацепція зберігає життя: застосування жінкою гормональних контрацептивів протягом 3 років знижує материнську смертність на 25—30%, а дитячу смертність на 40% [116, 229].

1.2. Гормональна оральна контрацепція і репродуктивне здоров'я

Гормональні контрацептиви – найбільш часто використовуваний в світі метод контрацепції і гормонотерапії [76, 119]. Комбіновані оральні гормональні контрацептиви (КОК) – таблетки, що містять дози двох гормонів, естрогену і прогестагену, які є штучними аналогами природних гормонів. Естрогенним компонентом сучасних КОК є етінілестрадіол, біодоступність якого складає 40%, а клінічні ефекти різноманітні і мають як позитивні та і негативні впливи [107, 118, 152]. За дозою естрогенних стероїдів КОК розділяють на високодозовані (етінілестрадіолу [ЕЕ] \geq 50 мкг/добу); низькодозовані (ЕЕ 30–35 мкг/добу); мікродозовані (ЕЕ \leq 20 мкг/добу). Прогестагени, що входять у склад КОК, за хімічною будовою є похідними або прогестерону, або тестостерону і представлені трьома покоління, що зумовлює особливості впливу різних КОК на організм жінки [76, 142, 275].

Механізм контрацептивної дії для всіх КОК незалежно від їх типу базується на центральних і периферичних ефектах. Центральний ефект реалізується за рахунок антигонадотропного ефекту – пригнічення циклічної секреції ГнРГ в гіпоталамусі. Периферичні ефекти ґрунтуються на

пригніченні овуляції (відсутність 3-ї стадії фолікулогенеза – селекції і дозрівання фолікула, в яєчниках продукується мінімальна кількість ендogenous естрогенів) та зменшенні вірогідності імплантації (зменшення проліферації і передчасна секреторна трансформація ендометрію), згущенні цервікального слизу, що перешкоджає проникненню сперматозоїдів; зміні рухливості сперматозоїдів у верхніх відділах генітального тракту (фаллопієвих трубах) [76, 122, 291].

У роботі Hannaford P.C і співавт. (2010) був узагальнений 39-річний досвід порівняльного спостереження за великою вибіркою британських жінок, що застосовували або ніколи не застосовували таблетовану контрацепцію [215]. Користь таблетованої гормональної контрацепції в цілому була підсумована наступним висновком: «У порівнянні з жінками, що ніколи не застосовували пероральну контрацепцію, користувачі гормональних протизаплідних засобів мають достовірно менший ризик смерті від всіх причин (ОР 0,88; 95% ДІ 0,82–0,93)» [142, 190, 215]. Прихильність жінок до контрацептивного методу залежить не стільки від його надійності, скільки від переносимості і ряду інших чинників, що визначають його прийнятність та наявності позитивних неконтрацептивних ефектів [36, 91, 185, 226, 262, 283]. За деякими даними, біля 60% жінок відмовляються від використання КОК протягом перших 6 місяців, а більш тривало (більше 6 місяців) їх продовжують використовувати менше 30% всіх респондентів [40, 107, 208].

Ще одним з доведених сприятливих ефектів КОК є зниження ризику запальних захворювань органів малого тазу, що пояснюється впливом прогестагенного компоненту на властивості цервікального слизу (згущення), що утруднює висхідне проникнення патогенних мікроорганізмів у верхні відділи генітального тракту [40, 41, 76, 262]. На сьогодні доведений значний потенціал КОК у зниженні ризику онкологічної патології: застосування КОК значно знижує ризик раку ендометрію (відношення шансів [ВШ] 0,57; 95%

довірчий інтервал [ДІ] 0,43-0,76) вже після шести місяців прийому при збереженні протективного ефекту протягом 5 – 15 років після їх відміни [234, 256, 279]; колоректального раку [178]; а виключення овуляції і зниження продукції естрогенів в процесі фолікулогенезу знижує ризик раку яєчників в середньому на 27% (ВШ 0,73; 95% ДІ: 0,66-0,81) [10, 106, 142, 174, 203, 214, 217, 223].

1.3. Папіломавірусне інфікування і гормональна оральна контрацепція

Все більше жінок в Україні використовують КОК як з метою планування сім'ї, так і в зв'язку з різною гінекологічною патологією, тому визначення взаємозв'язку між використанням КОК, інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ), порушеннями мікробіоти статевих органів є надзвичайно важливим для розробки превентивних заходів щодо розвитку патології шийки матки та зменшення ризику раку шийки матки (РШМ) [140]. Незважаючи на впровадження протягом останніх років нових методів діагностики і лікування, патологія шийки матки продовжує займати одне з перших місць у структурі гінекологічної захворюваності [1, 9, 258]. Характерними особливостями патології шийки є можливість її виникнення в будь-якому віці, тривалий перебіг, певна стадійність і взаємозв'язок з цитологічною картиною, при цьому розвиток патологічних процесів даної локалізації може бути зумовлений вірусною і бактеріальною інфекцією, порушеннями гормонального балансу, зміною біоценозу та локального імунітету статевих шляхів, травмами, розривами тощо [2, 7, 20, 23, 49, 79, 83, 84, 145, 194].

Дані літератури щодо впливу гормональної контрацепції на частоту виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) і РШМ суперечливі. Ще у 1992 році експерти ВООЗ дійшли висновку, що тривале

застосування (протягом 5 і більше років) комбінованих оральних контрацептивів (КОК) призводить до незначного збільшення ризику РШМ [202]. В послідууючому ряд досліджень підтвердили, що ризик розвитку аденокарциноми шийки матки при застосуванні КОК підвищується майже в два рази [230]. До теперішнього часу залишається неясним, чи пов'язано це з ізольованим впливом КОК або є наслідком впливу комплексу факторів, серед яких найбільш вагомими є ранній початок статевого життя і часта зміна партнерів [193, 243]. Ряд дослідників не виключає можливості коканцерогенного ефекту поєднаної дії естрогенного компонента КОК, тютюнового диму та ВПЛ на епітелій шийки матки [191, 198, 227]. У той же час, у ряді інших робіт не встановлено кореляції між застосуванням КОК і виникненням CIN і РШМ [89, 136, 238, 272].

Водночас в світі протягом останніх років, за даними ВООЗ, відмічається, на тлі зростання частоти дисплазій, омолодження раку шийки матки [10, 35, 82]. Несприятлива ситуація щодо РШМ, який займає четверте місце серед злоякісних новоутворень жіночих репродуктивних органів, зумовлює пильну увагу дослідників до вивчення передракових станів і чинників розвитку злоякісної трансформації [1, 28, 35, 270]. Трансформація дисплазії в рак *in situ* триває біля 3-8 років, а протягом 10-15 років розвивається мікроінвазивний рак [35, 117, 242, 252, 292]. За даними чисельних авторів, до чинників виникнення фонових і передракових процесів шийки матки відносять ранній початок статевого життя, вільну сексуальну поведінку, сексуальну активність та часту зміну статевих партнерів, захворювання, що передаються статевим шляхом, зокрема інфікування папіломавірусом і вірусом простого герпесу (ВПГ), тютюнопаління, застосування оральних контрацептивів, гормональні порушення тощо [1, 21, 63, 184, 195, 204, 219, 255].

На даний момент число інфікованих ВПЛ в світі точно невідоме [92, 289]. За даними різних авторів, ДНК вірусу в шийці матки виявляється у 10–

15% жінок при нормальних результатах цитологічного дослідження і в 91–92% – при патологічних даних. При патології шийки матки носійство онкогенних типів ВПЛ виявляється у 76% випадків, при ектопії шийки матки без клітинної атипії – у 48%, при плоскоклітинній карциномі і цервикальній неоплазії – у 100% випадків [179, 258]. В останні роки в світі відмічається зростання частоти інфікування ВПЛ, при цьому пік інфікування припадає на вік 15-20 років, період репродуктивної та статевої активності жінок [58].

Роль ВПЛ в генезі раку шийки матки доведена на 90% [3, 92, 196]. Високоонкогенними для людини є 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59-й штами; найбільше значення в розвитку раку шийки матки належить типам 16 і 18, які Міжнародною агенцією з вивчення раку (IARC) офіційно визнані канцерогенними факторами [59, 73, 184, 187, 247, 248, 282, 285]. На частку серотипів ВПЛ 16 і 18 припадає до 70% всіх ВПЛ-інфікувань, 30% складають менш онкогенні серотипи ВПЛ, однак за наявності «факторів ризику» вони нерідко стають причиною розвитку передракових змін [127, 131, 177, 188, 232, 257, 270, 292].

Однак, інфікування ВПЛ нерівнозначно розвитку патології, механізм самоелімінації спрацьовує у 80% випадків інфікування ВПЛ у молодих жінок до 30 років протягом 8 міс – 2 років [108, 146, 186, 236, 254]. З віком здатність до самоелімінації вірусу знижується, що зумовлює підвищення ризику злякисних процесів шийки матки [210]. Важливим є також те, що легка дисплазія нерідко може піддаватися зворотному розвитку у випадку елімінації ВПЛ [18]. Саме в зв'язку з цим у багатьох країнах світу скринінгові програми передбачають як обстеження з 30-річного віку, так і особливості тактики ведення молодих пацієнток з ВПЛ-інфікуванням [253, 254]. Для вбудови вірусу в геном клітин шийки матки з подальшим розвитком патологічного процесу необхідна достатня (порогова) його концентрація, в середньому 5 на 10^5 вірусних копій в 1 мл зразку. За даними різних авторів, менша концентрація вірусу не призводить до розвитку

дисплазії і раку шийки матки і завжди закінчується самоелімінацією [159]. У зв'язку з цим в більшості країн при проведенні скринінгу раку шийки матки рекомендується використання тестів, які виявляють ДНК вірусу тільки в клінічно значущій концентрації [261].

Будь-які епітеліальні тканини реагують на зміни гормонального гомеостазу, але особливо швидкими та інтенсивними реакціями на статеві гормони характеризуються функціональні зміни клітин епітелію шийки матки і піхви. Під впливом естрогенів відбувається дозрівання багат шарового плоского епітелію, метаплазія циліндричного епітелію в багат шаровий плоский, синтез глікогену, продукція слизового секрету в шийці матки; гальмування процесів дозрівання епітелію на рівні проміжних клітин, які є більш уразливими до впливу патогенних чинників [9, 46, 148, 153, 156, 200].

Аналіз досліджень, присвячених вивченню стану шийки матки у користувачів гормональної контрацепції, свідчить про виявлення неоднозначних змін шийки матки: від високого ризику розвитку диспластичних змін шийки матки до зникнення диспластичних процесів при застосуванні гормональних контрацептивів, що може бути пов'язано як різноманітністю когорт обстежених, так і з різним типом вживаних гормональних контрацептивів [160, 196, 246, 251, 259, 260]. Вплив гормонів на гормонозалежну тканину шийки матки генетично закріплений в універсальних реакціях адаптивного типу, що проявляється розвитком визначених морфологічних процесів (гіперплазії, гіпертрофії, атрофії, апоптозі клітинних структур). На думку Прилепської В.Н., неадекватна гормональна стимуляція може зумовлювати зміни біологічних властивостей тканин і розвиток патологічного процесу [133]. Обґрунтування гормональної концепції цервікального канцерогенезу на тлі ВПЛ інфікування принципово змінило підходи до лікування фонових процесів епітелію шийки матки. Ще в 1986 р. Я.В. Бохман сформулював загальні принципи лікування фонових

захворювань шийки матки: лікування повинне передбачати ліквідацію етіологічного чинника і тих запальних, дисгормональних, імунодепресивних і дисметаболических змін в організмі, які сприяють виникненню і підтримці тривалого перебігу патології [22].

Синтетичні аналоги прогестинів мають значний проліферативний вплив на слизову оболонку цервікального каналу, що у випадку тривалого використання гормональних контрацептивів зумовлює розвиток аденоматозної гіперплазії ендocerвіксу [41], яка має вигляд залозистого ектропіону або залозистої псевдоерозії, при цьому відсутність клітинної атипії, низький проліферативний потенціал залозистого епітелію і регрес змін після відміни гормональних контрацептивів дозволяє стверджувати доброякісний характер виявлених змін [41, 161, 196]. Механізм аденоматозного ефекту синтетичних прогестинів базується на стимуляції залозистої трансформації резервних клітин, які за відсутності екзогенних гормонів, як правило, постійно піддаються сквамозній метаплазії. Саме порушення диференціації резервних клітин під тривалим впливом синтетичних гормональних складових контрацептивів створює морфологічний базис розвитку диспластичних змін в епітелії піхвової частини шийки матки. Зона переходу плоского багат шарового та циліндричного епітелію має складну гістологічну структуру, саме в ділянці перехідної зони шийки матки постійно відбуваються процеси непрямой плоскоклітинної метаплазії, початковим етапом якої є проліферація резервних клітин, а саме на тлі плоскоклітинної метаплазії розвивається дисплазія [29, 36, 57, 131, 276].

Інфікування епітеліальних клітин ВПЛ є необхідним, але недостатнім чинником для розвитку фонових, передракових процесів і раку шийки матки. Вірусна інфекція має гормонозалежний характер, і наявність гормональних порушень збільшує ризик патологічних перетворень. Тканинні зміни в

цервікальному каналі, спричинені ВПЛ, локалізуються головним чином в естрогенчутливих зонах [33, 89, 114, 157, 239, 270].

Особливо несприятливим є поєднання хронічного запалення і проліферативних змін ендцервіксу [177]. Предметом вивчення тривалий час був вплив інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), включаючи трихомоніаз, бактеріальний вагіноз, *Treponema pallidum*, *Nisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, вірус простого герпесу II-го типу, цитомегаловірус, на розвиток патологічних процесів шийки матки [1, 50, 60, 81, 85, 168, 224]. Зокрема, герпес-вірусні інфекції належать до найбільш поширених вірусних хвороб людини [49, 56, 70, 85, 92] з частим поєднанням з іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом [128, 177, 188]. Інтенсивність епідемічного процесу при герпетичних інфекціях безпосередньо залежить, зокрема, від імунного статусу населення, а проблему герпетичних уражень необхідно вирішувати в контексті лікування синдрому хронічного тазового болю, безпліддя, запальних захворювань геніталій, патології шийки матки тощо [44, 50, 101].

Хоча ІПСШ (хламідіоз, гонорея, інші ІПСШ (за винятком ВІЛ та гепатиту), вагініти (включаючи *Trichomonas vaginalis*) і бактеріальний вагіноз (БВ) та підвищений ризик ІПСШ, належать, згідно медичних критеріїв, до категорії 1, у керівництві є застереження, що фактичні дані свідчать про можливість підвищеного ризику розвитку хламідійного цервіциту у жінок з високим ризиком ІПСШ на фоні прийому КОК, для решти ІПСШ існують або свідчення відсутності зв'язку між використанням КОК та захворюванням на ІПСШ, або занадто обмежені докази, щоб зробити будь-які висновки.

Медичні критерії прийнятності (ВООЗ, 2015) визначають категорії безпечності контрацептивів і допомагають у виборі оптимального способу попередження небажаної вагітності для кожної конкретної жінки: категорія 1 - стани, за яких відсутні протипоказання до застосування методу контрацепції; категорія 2 - стани, за яких очікувана користь від застосування

цього методу контрацепції в цілому перевищує теоретичні чи доведені ризики; категорія 3 - стани, за яких теоретичні чи доведені ризики в цілому перевершують очікувану користь від застосування даного методу контрацепції; категорія 4 - стани, за яких застосування методу контрацепції абсолютно протипоказане [88, 286].

Згідно медичних критеріїв прийнятності, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) належить до категорії 2, однак теоретично не виключено, що застосування комбінованих гормональних контрацептивів може впливати на прогноз існуючого захворювання [286]. В медичних критеріях прийнятності зазначено, що цервікальний ектропіон не є фактором ризику розвитку раку шийки матки, і немає необхідності у встановленні будь-яких обмежень для застосування комбінованих гормональних контрацептивів, однак для жінок з ВПЛ тривале використання КОК (≥ 5 років) може збільшити ризик раку *in situ* та інвазивної карциноми [286].

Слизова піхви та шийки матки представляють першу лінію захисту від поширення в репродуктивних органах патогенних мікроорганізмів [50, 181]. Інфекції, що передаються статевим шляхом, вагінальні дисбіози зумовлюють порушення бар'єрних функцій ШМ [7, 12, 17, 213, 249, 250]. Дисбіотичні процеси піхви збільшують ймовірність інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, в першу чергу ВПЛ, небезпечного з точки зору ініціації онкологічних процесів [13, 92, 98, 173, 213, 251, 276].

Вагінальна мікрофлора є динамічною мікросистемою і відіграє надзвичайно важливу роль в підтримці фізіологічного стану епітелію шийки матки. Зміни у складі нормальної генітальної мікрофлори сприяють зниженню колонізаційної резистентності, функціональної активності захисних механізмів організму, що може бути основою подальших патологічних змін, які призводять до патології шийки матки [12, 16, 65, 86, 92, 94, 194].

Водночас є припущення щодо участі мікробіому людини в метаболізмі естрогенів та андрогенів, що реалізується як за рахунок здатності мікроорганізмів приймати участь в метаболізмі естрогенів з утворенням активних метаболітів (естрону), так і впливу статевих гормонів на властивості мікроорганізмів (зміни адгезивних властивостей). Зміни мікробіоти кишечника можуть створюватись умови для зміни гепатоентеральної циркуляції активних метаболітів, що сприяє пролонгованому впливу естрогенів [95, 228, 271]. Стан гіперестрогенемії також сприяє папіломавірусному інфікуванню і розвитку патології шийки матки. Естрогени мають антиапоптичний вплив по відношенню до епітеліальних клітин ШМ, причому цей ефект не пов'язаний з їх мітогенною дією [244, 281]. Ще однією негативною стороною впливу естрогенів на стан шийки матки є інгібування імунологічного нагляду при початкових пошкодженнях слизової оболонки шийки матки вірусом папіломи людини, шляхом зниження експресії антигенів головного комплексу гістосумісності I і II класів [19, 99, 138, 280, 293].

В роботах Vessey M, Painter R.(2006), Hannaford (2007) представлений аналіз взаємовідношення використання КОК і розвитку раку репродуктивних органів [218, 279]. Ряд робіт, опублікованих в останні роки, наводять дані, що при тривалості застосування КОК більше п'яти і більше 8 років ймовірність розвитку раку шийки матки дещо підвищується. Ризик раку шийки матки оцінювався за аналізом 28 досліджень, в яких вивчались ймовірні причини такого негативного впливу, однак виявлені відмінності в дизайні досліджень (брак інформації щодо сексуального анамнезу, частота і якість цитологічного скринінгу, відсутність ідентифікації інфікування вірусом папіломи людини) не дозволили зробити однозначних висновків [201, 216, 234, 259, 267, 278, 279].

Водночас тривають дослідження щодо зв'язку між використанням гормональної контрацепції і інфікуванням папіломавірусом людини шийки

матки, результати яких є достатньо суперечливими [72, 176, 182, 245]. Деякі з цих невідповідностей можуть бути пояснені відмінностями в дизайні дослідження (наприклад, виявлення інциденту або поширеності інфекції). У більшості досліджень, однак, не повідомлялись про будь-які асоціації типів ВПЛ з використанням КОК. Відсутність повного взаємозв'язку між використанням КОК і виявленням ВПЛ представлено у ряді опублікованих досліджень [211, 277]. В рамках систематичного огляду, який включав 19 епідеміологічних досліджень, не було знайдено асоціації між використанням КОК та виявленням будь-яких типів ВПЛ, у тому числі типів високого або низького онкоризику ВПЛ загалом. Крім того, тривалість використання КОК не впливала на вірогідність виявлення ВПЛ [211]. Аналогічним чином, у спільному аналізі обстежень на ВПЛ серед 15145 жінок, проведених Міжнародним агентством з дослідження раку (IARC), виявлення ВПЛ було однаковою у довготривалих споживачів КОК та у тих, хто не використовував КОК [277], однак у жодному з цих досліджень не оцінювались специфічні типи ВПЛ. В інших дослідженнях встановлений зв'язок між використаннями сучасних КОК та інцидентами інфікування ВПЛ. Незважаючи на те, що не було повідомлено про конкретну типову асоціацію з КОК, HPV-16 був найчастіше виявленим типом, який становив 10,3% всіх випадків інфікування [284].

Зв'язок між використанням КОК і типоспецифічною детекцією ВПЛ досліджували Ghanem K.G. і співавт. (2011) [207], і хоча не було встановлено загального зв'язку між виявленнями ВПЛ низького та високого онкогенного типу, був виявлений зв'язок між HPV-16 та КОК. Автори розглянули декілька біологічних механізмів, які могли б пояснити зв'язок між виявленням ВПЛ-16 та використанням КОК. Глюкокортикоїд-чутливі елементи (GREs), які регулюють вірусну транскрипцію ВПЛ, відповідають на прогестерони, збільшуючи транскрипцію генів E6 та E7 певних типів ВПЛ, включаючи ВПЛ-16 [197, 293], проте це не може повністю пояснити

отримані знахідки, оскільки GREs ВПЛ 18 типу і ВПЛ 11 (низького онкогенного ризику) також, як вважають, реагують на прогестерон. Окрім збільшення вірусної реплікації, дані також свідчать про те, що інші біологічні механізми можуть бути важливими, оскільки стероїдні гормони істотно змінюють імунні реакції на вірусоподібні частинки ВПЛ-16 [237], що підвищує ймовірність того, що КОК також може впливати на сприйнятливості людини до інфікування ВПЛ-16. Дані, отримані Armbruster-Moгаes зі співавт. вказують на можливість прогестерон-опосередкованої персистенції інфекції ВПЛ-16, що підвищує ймовірність його виявлення [171]. Окрім того, Ghanem G. і співавт. (2011) не виявили впливу короточасного використання КОК на розвиток дисплазії епітелію шийки матки, діагностованої за PAP мазком, навіть у підгрупі жінок, у яких була виявлена ДНК ВПЛ-16 [207]. Проте в деяких інших дослідженнях, включаючи систематичний огляд [266] та багатоцентрове дослідження з контролю випадків захворювання [245], виявлено зв'язок між використанням КОК та розвитком РШМ [235]. Чи збільшення виявлення раку шийки матки серед користувачів КОК може бути опосередковане, зокрема, типовою специфічною взаємодією між HPV-16 (і, можливо, іншими типами ВПЛ), і КОК, остаточно не відомо [233]. Однак автори вважають, що отримані результати необхідно оцінювати з обмеженнями: різноманітність закладів, де проводились дослідження, обмеженість даних щодо типу, термінів та тривалості використання КОК, тому неможливо визначити причинно-наслідковий зв'язок між використанням КОК та типоспецифічним визначенням ВПЛ.

Робоча група епідеміологічних досліджень раку шийки матки (РШМ) провела систематичний аналіз досліджень, проведених в різних країнах світу [222]. Метою аналізу було вивчення взаємозв'язку між розвитком РШМ і використанням гормональних контрацептивів. Для аналізу вибиралися епідеміологічні дослідження, де як результат розглядався розвиток

інвазивного РШМ або внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки 3 ступеня диференціації (CIN3) /карциноми *in situ* (Cis), а також були дані про тривалість використання гормональних контрацептивів. Як контроль розглядалися дані про пацієток без РШМ. Враховувалися соціально-економічні чинники, куріння, репродуктивний анамнез, вік початку статевого життя і кількість статевих партнерів, використання гормональної контрацепції, результати скринінгових цитологічних обстежень, дані про наявність обстеження на вірус папіломи людини. У аналіз були включені дані 24 публікації, зокрема результати трьох міжнародних багатоцентрових досліджень. Спостереження проводилися в 26 країнах світу, причому близько половини - в країнах, що розвиваються. Методологія окремих робіт і результати досліджень характеризувалися достатньою однорідністю, за винятком публікацій, де часовий інтервал від останнього прийому КОК складав 10 і більше років. На момент проведення досліджень або протягом не менше 5 років життя КОК використовували відповідно 33% і 61% пацієток з інвазивним РШМ, 45% і 62% - з CIN3/Cis і 32% і 53% жінок контрольної групи. В середньому пацієтки з РШМ, CIN3/Cis приймали КОК протягом 7 років проти 6 років в контрольній групі. Останній раз КОК приймали 7 років тому пацієтки з інвазивним РШМ, 6 років - з CIN3/Cis, і 8 років - жінки контрольної групи. Середній вік початку використання КОК для даних трьох груп склав відповідно 24, 21 і 23 роки. В країнах, що розвиваються, КОК використовували 22% жінок контрольної групи при 49% в економічно розвинених країнах. Використання КОК, а також їх застосування протягом менше 5-ти років не супроводжувалося достовірним збільшенням ризику інфекції високонебезпечними типами ВПЧ: відношення ризиків (ВР) - відповідно 1,19 (95% довірчий інтервал [ДІ] - 0,92-1,52; $p=0,2$) і 1,21 (95% ДІ - 0,89-1,63; $p=0,2$). Ризик інвазивного РШМ достовірно збільшувався при використанні КОК протягом 5 і більше років ($ВР=1,20$) і значно посилювався при використанні КОК не менше 10 років ($ВР=1,56$; $p<0,0001$). Найбільший

ризик розвитку РШМ відмічений для пацієток, що приймали КОК на момент обстеження (ВР=1,65), який достовірно знижувався у міру збільшення тимчасового інтервалу після останнього прийому препаратів (ВР=0,83 для тимчасового інтервалу 15 і більше років з моменту останнього прийому КОК; $p < 0,0001$). Безперервний прийом КОК більше 5 років поєднувався з двократним збільшенням ризику розвитку РШМ (ВР=1,90; 95% ДІ - 1,69-2,13) і достовірно знижувався через 10 років після припинення використання препаратів (ВР=0,94; $p < 0,0001$). Таким чином, використання КОК протягом 10 років після досягнення 20-річного віку сприяє збільшенню сукупної частоти РШМ у віці 50 років з 7,3 до 8,3 на 1 000 для країн, що розвиваються, і з 3,8 до 4,5 на 1 000 в економічно розвинених країнах [222].

В певний період часу прийом КОК рекомендувався в якості методу лікування ектопії шийки матки у молодих жінок. Однак подальші дослідження показали збільшення площі ектопії шийки матки на тлі прийому КОК [26]. З урахуванням провідної ролі вірусу папіломи людини в генезі раку шийки матки, продовжується вивчення впливу КОК на ризик інфікування ВПЛ і вірусну прогресію [169, 272].

Отже, на сьогодні, при доведеності протективного ефекту КОК щодо матки і яєчників [174, 216, 217], який, як вважають, найбільш виражений у жінок, які не народжували, і зберігається тривалий час після припинення прийому препаратів, є різноречиві погляди на взаємозв'язок раку шийки матки і застосування КОК.

1.4. Сучасні підходи до діагностики патології шийки матки і папіломавірусного інфікування

До доброякісних захворювань ШМ відносяться такі стани, при яких зберігається *нормоплазія епітелію*, тобто відбувається правильне мітотичне ділення епітеліальних клітин, їх диференціювання, дозрівання, ексфоліація, тоді як патологічні процеси (дисплазія), при яких спостерігається гіперплазія,

проліферація, порушення диференціювання, дозрівання та відторгнення епітеліальних клітин, належать до передракових станів [59, 60, 64, 78, 166].

Згідно клініко-морфологічної класифікації захворювань шийки матки за Міжнародною класифікацією хвороб X перегляд (1992) патологія шийки матки відноситься до Класу XIV, Хвороби сечостатевої системи (N00—N99): N 72 Запальна хвороба шийки матки: цервіцит, ендцервіцит, ендцервіцит з ерозією або ектропіоном, або без них; N 74.0 Туберкульозна інфекція шийки матки; N 80.8 Інший ендометріоз (включає шийку матки); N 84.1 Поліп шийки матки; N 86 Ерозія і ектропіон шийки матки; N 87 Дисплазія шийки матки; N 87.0 Слабо виражена дисплазія шийки матки (CIN I ступеня); N 87.1 Помірна дисплазія шийки матки (CIN II ступеня); N 87.2 Різко виражена дисплазія шийки матки, не класифікована; N87.9 Дисплазія шийки матки неуточнена; N88 Інші незапальні захворювання шийки матки; N88.0 Лейкоплакія шийки матки; N88.1 Старий розрив шийки матки; N 88.8 Інші уточнені запальні хвороби шийки матки; N 88.9 Незапальна хвороба шийки матки неуточнена.

Особлива роль у розвитку патології статевих органів у жінок належить дисбактеріозу. Численні публікації останніх років свідчать про те, що порушення мікрофлори різних біотопів організму є первинним тригером різноманітних факторів, які суттєво впливають на характер перебігу і результат гінекологічних захворювань [14,18,19, 199, 213]. При хронічному запаленні знижується герметизація покривного епітелію, зменшується кількість глікогену, порушується дифференціація клітин в процесі метаплазії, паралельно виникає вторинний місцевий імунодефіцит [2, 13, 57, 61, 117, 177], а продукти метаболізму облигатних анаеробів є речовинами, які розглядаються як кофактор канцерогенезу [52, 131, 199, 249]. Таким чином, дисбіотичні процеси, тобто порушення стану мікробіоти нижнього відділу генітального тракту виступають у ролі ініціюючого агента в етіології і патогенезі передраку і раку шийки матки [52, 61, 204].

Зміни гормонального балансу, що зумовлюють зміни епітелію слизових оболонок, зміна рН вагінального секрету піхви потенціують можливість інфікування папіломавірусом людини [33, 52, 94, 177, 212, 213, 232], що вимагає дослідження стану мікробіоти піхви і подальшої оцінки ролі дисбіотичних процесів піхви у розвитку передракових станів і раку шийки матки [21, 57, 98, 117, 144, 224, 249].

Основними методами скринінгу на рак шийки матки є цитологічний метод (забарвлення за Папаніколау (ПАП-тест) дозволяє виявити ранні мінімальні диспластичні зміни плоского епітелію, коли клінічні ознаки патології ще не можуть бути визначені візуально) і рідинна цитологія [4, 23, 39, 57, 258, 261].

За класифікацією Папаніколау результати цитологічного дослідження оцінюють наступним чином: Class I – нормальні клітини; Class II – епітеліальні клітини з незначними морфологічними змінами: незначне збільшення ядра, поява клітин метаплазованого епітелію; Class III – клітини з більш вираженими морфологічними змінами ядер, позначеними як дискаріоз; Class IV – атипові клітини, підозрілі щодо злоякісності; Class V – клітини, які розцінюються як позитивні щодо раку.

Термінологічна системи Бетесда була запропонована для кращого розуміння ролі ВПЛ в генезі РШМ (табл.1.2).

Таблиця 1.2

Термінологічна система Бетесда, 2001 (Terminology Bethesda System)

Атипові залозисті клітини	Atypical glandular cells	AGC
Атипові залозисті клітини, подібні на неопластичні	Atypical glandular cells, favor neoplastic	AGC, favor neoplastic
Атипові клітини плоского епітелію	Atypical squamous cells	ASC
Атипові клітини плоского епітелію неясного значення	Atypical squamous cells undertermined significance	ASC-US
Атипові клітини плоского епітелію, які не дозволяють виключити HSIL	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	ASC-H
Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 1, 2 або 3 ступеня	Cervical intraepithelial neoplasia grade 1, 2 or 3	CIN 1, 2, 3
Карцинома in situ	Carcinoma in situ	CIS
Високий ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження	High grade squamous intraepithelial lesion	HSIL
Низький ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження	Low grade squamous intraepithelial lesion	LSIL
Не визначені інакше	Not otherwise specified	NOS
Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження	Squamous intraepithelial lesion	SIL

Оцінка поширеності ВПЛ інфікування ШМ залежить від методів діагностики [269]. За оцінками різних авторів, втрати у виявленні передпухлинної патології при використанні цитологічного методу в зв'язку з його недостатньою чутливістю у жінок молодого віку можуть сягати 30 % – 35 % [5, 62, 114, 129].

У 1988 р. в Бетесде робочою групою NCI було розроблено класифікацію результатів цитологічного дослідження, пізніше названу

«системою Бетесда», яка була удосконалена і вступила в силу у 2002 р. і використовується як система заключень результатів цитологічного дослідження епітелію шийки матки. Цитологічна класифікація ґрунтується на терміні SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) – плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження, при цьому клінічне значення мають нормальні мазки, без цитологічних змін; «незрозумілі» мазки (ASC-US, Atypical squamous cells of undetermined significance), які не мають певного значення (не дозволяють точно встановити характер ураження, не можуть бути чітко інтерпретовані, однак не є нормою) і передраки низького (LSIL) і високого (HSIL) ступеня [167, 170, 268].

З метою уникнення втрати клітин і підвищення ефективності дослідження розроблено та впроваджено метод рідинної цитології [74, 231]. Перевагами цього способу приготування матеріалу для цитологічного скринінгу є повне збереження всіх відібраних клітин; можливість консервування і зберігання зразків протягом тривалого часу (4 тижні при кімнатній температурі та 6 тижнів у холодильнику); зменшення кількості непридатних для оцінки препаратів; моношарове розташування клітин; відсутність у препаратах детриту, елементів крові тощо; збереження архітектоніки клітинних структур; можливість приготування препаратів для цитоморфології, імуноцитохімії, молекулярних методик [4]. За підозри на атипові зміни проводиться біопсія під кольпоскопічним контролем з найбільш атипово змінених зон ШМ [124, 265]. Показаннями до біопсії ШМ є високоатипові кольпоскопічні ознаки, низькоатипові кольпоскопічні ознаки при виявленні ВПЛ, рецидивуючі форми екзофітних кондилом, нетипові і пігментовані екзофітні кондиломи [19, 39, 263, 265].

У характеристиці патології епітеліальних клітин оцінюється міра цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN – cervical intraepithelial neoplasia), термін, рекомендований Міжнародним конгресом з патології шийки матки і кольпоскопії (1975 р.) замість термінів «дисплазія» і

«преінвазивна карцинома»[58]: (CIN-1 – зміни, характерні для дисплазії легкого ступеня і ВПЛ (IIIa); CIN-2 – зміни, характерні для дисплазії середнього ступеня (IIIб); CIN-3 – зміни, характерні для дисплазії тяжкого ступеня і преінвазивної карциноми (IIIв) [225].

Для опису результатів кольпоскопії застосовують кольпоскопічну термінологію, запропоновану Міжнародною федерацією з патології шийки матки та кольпоскопії (IFCPC), прийняту на VII Всесвітньому конгресі з патології шийки матки та кольпоскопії (Рим, 1990) і переглянута Номенклатурним комітетом зі схваленням на XIV Всесвітньому конгресі IFCPC в Ріо-де-Жанейро (2011) [15, 124, 126].

У відповідності до сучасних уявлень про ВПЛ як головного екзогенного чинника цервікального канцерогенезу в світі досліджуються можливості оптимізації діагностичного скринінгу. У цьому контексті, на думку більшості дослідників, важливе значення має ранній молекулярно-генетичний скринінг ВПЛ з визначенням вірусного навантаження [3, 4, 11, 30, 69, 155, 163, 202].

На даний час для ідентифікації вірусної ДНК ВПЛ використовуються різні методики гібридизації вірусної ДНК і молекулярної діагностики, в першу чергу метод ПЛР, який дозволяє виявити факт наявності вірусу, провести генотипування і оцінити вірусне навантаження [125, 158, 175]. У віці до 30 років відмічається високий відсоток інфікованих: 10-15% у віці 20-25%, 7% у 30 років і 3-5% після 35 років. У 80% випадків вірус самоелімінується протягом першого року, у 90% випадків це відбудеться протягом 2-х років. Прогностичність позитивного результату ВПЛ-обстеження складає 1 до 6, це означає, що тільки одна з шести обстежених жінок з позитивним ВПЛ-тестом має предраківий стан, тоді як інші п'ять лише ВПЛ-інфіковані. Якщо персистенція високоонкогенного типу ВПЛ буде зберігатися, ці жінки поступово перейдуть на передракову стадію. Позитивний результат ВПЛ-тесту при нормальних цитологічних мазках або

незначних змінах вимагає повторного обстеження через 6-12 місяців [288]. Персистенція вірусу більше року на тлі лікування свідчить про високий ризик розвитку або наявності значимої патології ШМ і визначає необхідність поглибленого обстеження [3, 175].

1.5. Сучасні підходи до лікування патології шийки матки на тлі папіломавірусного інфікування і дисбіозів піхви

Існуючий на даний час основний терапевтичний підхід у пацієток з патологією шийки матки - це протизапальне лікування з наступною деструкцією вогнища ураження. Терапія патології шийки матки на тлі папіломавірусного інфікування залишається важким завданням, оскільки на сучасному етапі відсутня можливість досягти повної елімінації. Перебіг ВПЛ-інфекції залежить від стану імунної системи людини і може бути транзиторним, латентним і персистуючим [67, 80, 113]. При цьому ВПЛ «обманює» імунну систему макроорганізму, що дозволяє йому тривалий час персистувати через свої еволюційно набуті особливості - реплікаційний цикл обмежений епітелієм, відсутня віремія і цитоліз, наявна локальна імуносупресія за рахунок вірусних білків. Тривала персистенція високоонкогенних типів ВПЛ більше двох років є найбільш небезпечним фактором прогресії передраку шийки матки. При персистенції ВПЛ 16-го типу ризик розвитку СІN становить 40-50%, 26-го типу - 30-40%, 31, 58, 82-го типів - до 20-30%, 18, 33, 35, 51, 52-го типів - до 10-20%. При обстеженні молодих жінок з ПВІ персистенція ВПЛ через 1 рік виявлялася у 30%, через 2 роки - у 9%, в той час як у жінок старшого віку - у 50%. Оскільки основна роль в генезі захворювань ШМ належить ВПЛ, то тестування на ВПЛ є одним з важливих інструментів профілактичних заходів [192]. На особливу увагу заслуговують пацієнтки з тривалою персистенцією високоонкогенних типів ВПЛ в поєднанні з ASCUS, коли мінімальні зміни епітелію (атипові зміни неясної причини) пов'язаний з ВПЛ, який на цій стадії захворювання

ще перебуває в епісомальному стані і не вбудовується в геном клітини [97, 109, 111, 274].

Жінкам, інфікованим ВПЛ-типами високого онкологічного ризику, потрібно більш активна діагностична та терапевтична тактика, дотримання курсів терапії, суворий комплаєнс [16, 38, 86, 105, 109, 114, 180, 183]. Важливо при цьому діагностувати і усувати запальні, дисгормональні та інші захворювання [32, 71, 103]. Саме тому медикаментозна терапія при початкових формах ураження епітелію повинна бути спрямована на пригнічення реплікації вірусу [77]. Переважна більшість злоякісних уражень епітелію ШМ виникає на тлі доброякісних і передракових захворювань, тому лікування фонових процесів шийки матки є важливим етапом профілактики злоякісних захворювань шийки матки. До фонових відносяться захворювання і зміни піхвової частини шийки матки, при яких зберігається нормоплазія епітелію, тобто відбувається правильне мітотичний поділ епітеліальних клітин, їх диференціювання, дозрівання, ексфоціація. При прогресуванні існує ризик розвитку CIN, при чому на тлі підвищеної проліферації клітин епітелію порушується їх диференціювання, розвиток атипії, втрата полярності, порушення структурних особливостей епітеліального пласта зі збереженням базальної мембрани і можливістю інволюції. Кофакторами розвитку CIN виступають порушення клітинного і гуморального імунітету; соціально-економічний статус; сексуальна поведінка; інфекції, що передаються статевим шляхом (вірус простого герпесу, хламідіоз, трихомоніаз, гонорея, сифіліс тощо), гіпо- і авітамінози; куріння; вагітність; ендокринопатії; дисбіози піхви [277]. Саме тому об'єктивна діагностика і ефективне лікування уражень збудниками, що передаються статевим шляхом, є одним з завдань в лікуванні фонові і передракової патології шийки матки для профілактики раку шийки матки [65, 66, 70, 75, 86, 120, 143, 288]. Існує розмаїття думок з приводу лікувальної тактики щодо ВПЛ-

інфікування, єдині стандарти лікування не розроблені, що на практиці призводить до високої частоти рецидивів ВПЛ [38, 51, 53, 65, 96, 274].

Широке використання бівалентних і квадριвалентних ВПЛ-вакцин сприяло значному зниженню числа жінок з передраковими станами шийки матки у багатьох країнах [180, 209, 273]. Більшість дослідників зазначають, що для підвищення ефективності лікування уражень шийки матки, асоційованих з ВПЛ, доцільно використовувати наступність підходів з проведенням комплексного клініко-лабораторного обстеження хворих з метою виявлення супутніх захворювань і діагностики стану екосистеми піхви. Серед екзогенних факторів хронічне запалення розглядається як одна з причин, що сприяє розвитку РШМ. Хронічний запальний процес сприяє розвитку в багат шаровому плоскому епітелії дистрофічних змін, порушенню міжклітинних контактів, інфільтрації стромы лейкоцитами і лімфоцитами, зниженню герметизації покривного епітелію, збільшенню ризику інфікування ВПЛ, порушенню диференціації клітин у процесі метаплазії [131]. Оскільки епітелій ШМ є гормонозалежним, КОК можуть зумовлювати збільшення біологічної уразливості шийки матки [23, 43, 132, 145, 181]. Наявність дисбіозу піхви, генітального інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом у хворих з фоновими і передраковими станами шийки матки є показанням до місцевого застосування комплексних препаратів антибактеріальної і протигрибкової дії [25, 67, 157, 164, 189, 276]. Інвазивні втручання мають супроводжуватись місцевим призначенням препаратів, які мають протівірусну, антибактеріальну, ранозагоювальну дію. Слід зазначити, що переважна більшість медикаментозних методів заснована на топичному впливі на змінений покривний епітелій шийки матки. Однак топичні середники, що прискорюють процеси регенерації, можуть сприяти розвитку неконтрольованих проліферативних процесів і тому не повинні застосовуватися [57, 157, 164].

На сьогодні найбільш рекомендованими підходами у лікуванні фонових і передракових захворювань ШМ є дотримання етапності допомоги: використання протизапальної терапії з наступною деструкцією вогнища ураження [28, 288]. Серед деструктивних методів лікування використовуються діатермокоагуляція (ДТК), кріокоагуляція, вапоризація, хімічна коагуляція. Препарати коагулюючої дії не володіють вибірковістю впливу тільки на патологічно змінений епітелій, що призводить до коагуляції зон нормального багатошарового плоского епітелію. Застосування хімічної коагуляції сприяло розвитку ускладнень, таких як лейкоплакія на місці коагуляції, множинні кісти тощо, тому на сьогоднішній день їх використання не рекомендується [57, 78, 145, 156, 166].

Кріодеструкція є оптимальним методом терапії для лікування уражень ШМ. Як і при ДТК, регулювання глибини промерзання тканин з високою точністю провести неможливо. При дотриманні правил проведення холодової деструкції шийки матки і правильного підбору хворих успіх лікування становить від 88 до 94%, однак при лікуванні важкої дисплазії в 7,1-39% випадків патологічний процес виникає повторно. При кріодеструкції післяопераційний період протікає без кровотеч, утворюється ніжний рубець без деформації тканин, рецидивування патологічного процесу спостерігається значно рідше, ніж при ДТК [18, 71, 166]. На даний час більш дослідників віддають перевагу радіохірургічному методу лікування, коли деструкція досягається за рахунок тепла, яке виділяється при проникненні в тканини високочастотних радіохвиль, що зумовлює випаровування тканин. Ефективність різних методів лікування коливається від 50 до 94% [90, 166, 241]. Крім того, одним з ключових питань проблеми ПВІ є персистенція вірусу. До кінця механізми персистенції не розкриті, проте вважають, що як в розвитку рецидивів, так і в персистенції вірусів відіграє роль порушення імунологічної реактивності [165]. На думку деяких авторів, локальна деструкція вогнищ клінічного прояву ВПЛ-уражень дозволяє впливати

тільки на візуально уражену ділянку епітелію, при цьому в оточуючих тканинах залишається резервуар вірусу в латентному стані, що зумовлює персистенцію вірусу і рецидив [24, 90, 130, 290]. Основне значення має раннє виявлення папіломавірусної інфекції, що дозволяє своєчасно провести профілактичні та лікувальні заходи, в яких рекомендується поєднання топічних деструктивних методів з корекцією порушень в імунній системі [4, 14, 37, 47, 100, 104, 135, 162] системним використанням імуномодуляторів [8, 121, 206], індукторів інтерферону [102, 115], місцевого застосування препаратів інтерферону [6, 34, 42, 221].

Проведений огляд доступних літературних джерел засвідчив поліетіологічність патологічних процесів шийки матки і неузгодженість та відсутність єдиних підходів до ведення пацієток з фоновими захворюваннями шийки матки, які є користувачами КОК. Питання взаємозв'язку застосування гормональної контрацепції і патології шийки матки на тлі дисбіотичних процесів і папіломавірусного інфікування, визначення послідовності діагностичних та лікувальних заходів та їх обсягу продовжують залишатись предметом дискусії та подальшого вивчення, що обумовило мету та дизайн дослідження дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення поставлених завдань і досягнення мети в дослідження було включено 134 жінки, які використовували або бажали розпочати використання КОК з контрацептивною метою.

Набір і обстеження пацієнок проводились на базі гінекологічного відділення Волинської обласної лікарні, Львівського обласного центру репродуктивного здоров'я населення, жіночої консультації міського пологового будинку м. Луцьк. На кожну пацієнтку оформлялася карта спостережень згідно розробленої анкети.

У відповідності до мети дослідження і для вирішення поставлених завдань робота виконувалась у декілька етапів.

На першому етапі проводилась порівняльна оцінка чинників ризику розвитку патології шийки матки, поширеність інфікування ВПЛ, стан біоценозу піхви, частота та вид патології шийки матки у жінок, які не використовують та використовують гормональну контрацепцію.

Другий етап передбачав розробку лікувально-профілактичних заходів для попередження або усунення патології шийки матки і оптимізації можливості використання КОК з метою запобігання непланованої вагітності.

На третьому етапі здійснено впровадження і оцінка ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Діагноз фонових захворювань шийки матки встановлювали на підставі результатів комплексних клініко-лабораторних обстежень. У роботі використовували класифікацію, згідно якої до фонових захворювань шийки матки відносять ектопію циліндричного епітелію, ектропіон, істинну ерозію, поліп шийки матки, просту форму лейкоплакії, ендометріоз, гострокінцеві та плоскі кондиломи, цервіцити [1, 83, 117].

Перед прийняттям рішення про використання певного методу контрацепції для практично здорових осіб згідно наказу МОЗ України №59 від 21 січня 2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї» рекомендується проведення певних обстежень, що значною мірою забезпечує безпеку та ефективність користування конкретним методом контрацепції [95]. Однак для потенційних користувачів КОК проведення обстеження молочних залоз, тазових/статевих органів, скринінг патології шийки матки, стандартне лабораторне обстеження з визначенням рівня гемоглобіну у крові, оцінка ризику і лабораторний скринінг на ПСШ, вимірювання кров'яного тиску належить до класу С і не забезпечує будь-якої суттєвої гарантії безпеки і ефективності гормонального методу контрацепції і, відповідно, не вимагається [95].

Згідно дизайну і методології дослідження критеріями включення жінок були застосування КОК; вік від 18 до 40 років; письмова інформована згода на участь у дослідженні. У дослідження не включались пацієнтки з соматичною патологією, які згідно Медичні критерії прийнятності (ВООЗ, 2015) належали до 3-ї категорії (стани, за яких теоретичні чи доведені ризики в цілому перевершують очікувану користь від застосування даного методу контрацепції) та 4-ї категорії (стани, за яких застосування методу контрацепції абсолютно протипоказане), з підтвердженою вагітністю, психоневрологічними захворюваннями.

Критеріями виключення з дослідження було виявлення ВІЛ, сифілісу, маркерів гепатитів В і С, СІН II і III.

Обстеження і ведення пацієнток здійснювалась на основі наказів МОЗ №676 від 31.12.2004 «Доброякісні та передракові процеси шийки матки» та № 236 від 02.04.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при дисплазії та раку шийки матки» [120].

Згідно мети і завдань даного наукового дослідження первинна рандомізація проводилась на основі тривалості використання КОК.

I групу (I) склали 70 жінок, які на момент включення у дослідження приймали монофазні КОК протягом 1-5 років. Тривалість прийому КОК була підставою розподілу пацієток на підгрупи: пацієтки I-A підгрупи (40 жінок) приймали низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви, які містили 30 мкг етінілестрадіола і 150 мкг дезогестрела/левоногестрела протягом 3 – 5 років, пацієтки I B підгрупи (30 жінок) приймали аналогічні низькодозовані КОК протягом 1 - 2 років.

У II групу (II) увійшли 64 жінки, у яких застосування КОК розпочиналось з часу включення у дослідження.

Контрольну групу (K) склали 25 жінок віком до 30 років, які звернулись для проведення профілактичного огляду, без гінекологічної та соматичної патології на момент обстеження.

2.1. Клініко-лабораторні методи обстеження

Клінічне обстеження передбачало детальне вивчення анамнезу, менструальної і генеративної функції, статевої поведінки, виключення соматичної патології, визначення наявності ймовірних чинників патології шийки матки з занесенням отриманих даних у спеціально розроблену анкету.

Обстеження проводили при включенні у дослідження та в динаміці спостереження (6 і 12 місяців).

Загально-клінічне обстеження включало фізикальне обстеження з обов'язковим визначенням індекса маси тіла, вимірюванням артеріального тиску, зовнішнє й внутрішнє гінекологічне дослідження, лабораторні дослідження (клінічні загальні аналізи крові та сечі, рівень глюкози крові, рівень білірубін, АЛТ, АСТ, ліпідограма, коагулограма) проводили за загально-прийнятими рутинними методами.

Обстеження на сифіліс, ВІЛ, гепатит В і С проводили з використанням експрес-тестів Фармаско СІТО TEST HBsAg (експрес-тест для визначення HBsAg гепатиту В), СІТО TEST HCV (експрес-тест для визначення антитіл до вірусу гепатиту С), СІТО TEST HIV 1/2 (експрес-тест для діагностики ВІЛ-інфекції 1 та 2 типу), СІТО TEST Syphilis з пробами цільної крові.

Дослідження рівнів Ig A, Ig G, Ig M у сироватці крові і Ig A, Ig G, Ig M і S Ig A у цервікальному слизу проводили за методом Manchini з використанням стандартних наборів.

Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиропероксидази (А-ТПО) досліджували імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (тест-системи Roche Diagnostics) незалежно від фази МЦ.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу проводили допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням конвексного трансабдомінального (2-5 МГц) та трансвагінального (5-9 МГц) датчиків.

2.2. Діагностика стану мікробіоти піхви, інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом та ВПЛ- інфікування

Виявлення збудників, що передаються статевим шляхом (*Trichomonas vag.*, *N. gonorrhoea*, *Ch.trachomatis*, *M. genitalium*) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з дослідженням зішкрябів зі слизової цервікального каналу.

Бактеріальний вагіноз діагностували за системою Amsel (позитивний аміно-тест, “ключові” клітини в мазку з піхви, рН піхви >4,5) (R. Amsel et al., 1983) [199], рН піхвового вмісту визначали паперовими лакмусовими індикаторами. За даними Рудакової Є.Б. (2012), Нагорної В.Ф. і співавт.

(2015) та інших метод визначення кислотності піхвового вмісту певною мірою дозволяє оцінити стан біотопу піхви [94, 132, 212].

Проводили мікроскопію нативних та зафарбованих за Грамом мазків з піхви та цервікального каналу з оцінкою співвідношення поліморфних мікроорганізмів та лактобацил, кількості лейкоцитів, «ключових клітин», псевдоміцелію гриба роду *Candida*. Цервіцит підтверджували при виявленні в мазках більше 10 поліморфноядерних лейкоцитів в полі зору в мазках з цервікального каналу при перегляді 5 полів зору зі збільшенням $\times 1000$.

Цитолітичний вагіноз визначали при виявленні при мікроскопії значної кількості лактоморфотипів, зруйнованих клітин вагінального епітелію, оголених ядер, детриту, відсутність лейкоцитарної реакції і морфотипів умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів.

Дослідження стану мікробіоти піхви проводили методом ПЛР в режимі реального часу з кількісною оцінкою загальної бактеріальної маси і співвідношення різних груп умовно-патогенних збудників і нормофлори (Фемофлор-16) [144]. Матеріал для дослідження забирали з задньо-бокових склепінь піхви одноразовою стерильною ложкою Фолькмана, поміщали у пробірку «Епендорф» з транспортним середовищем і зберігали до доставки у лабораторію не більше 4 годин у холодильній камері при температурі $+ 4^{\circ} \text{C}$. Тест-система Фемофлор–16 дає змогу провести кількісну оцінку сапрофітної й умовно-патогенної флори піхви, при цьому абсолютна кількість ідентифікованих мікроорганізмів виражається у геном-еквівалентах, що пропорційно кількості мікроорганізмів, а відносна кількість збудників може бути представлена у відсотках до загальної бактеріальної маси. Загальна бактеріальна маса у здорових жінок репродуктивного періоду складає від 10^6 до 10^8 . Основним представником нормобіоти генітального тракту здорових жінок є представники *Lactobacillus*, частка яких в процентному виразі відповідає 76% - 100 %. Нормобіоценоз піхви трактували відповідно до інструкцій фірми виробника: загальна бактеріальна маса – 10^6 – 10^8 ;

Lactobacillus - 10^6 – 10^8 , аеробні й анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості менше 10^4 (0,1% - 1%), *M. hominis*, *U. urealiticum*, *U. parvum*, гриби роду *Candida* відсутні або їх менше 10^4 . Стан біотопу піхви розцінювали як нормоценоз, аеробний, анаеробний або змішаний (в поєднанні з дріжджовими грибами роду *Candida*) дисбіоз залежно від переважаючих мікроорганізмів [7, 25, 73, 144].

Для діагностики папіломавірусного інфікування досліджували зішкряби зі слизової цервікального каналу методом ПЛР з генотипуванням 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типів ВПЛ і кількісним визначенням ВПЛ типів 16 і 18 (аналізатор АплиСенс, Росія). Результати кількісного визначення ДНК ВПЛ визначались в Іg на 100 000 клітин людини по кожному генотипу (16 і 18) з аналітичною чутливістю тест-системи не менше 1×10^3 ГЕ/мл (геномних еквівалентів/мл) [3, 74, 164] (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Кількісне визначення папіломавірусного інфікування

Результат Іg ВПЛ на 100 тис. клітин	Трактування результатів
Менше 3 Іg на 10^5	Клінічно незначущий
Від 3 до 5 Іg на 10^5	Клінічно значимий. Ризик розвитку дисплазії
Більше 5 Іg на 10^5	Клінічно значимий. Високий ризик диспластичних процесів

2.3. Діагностика патології шийки матки

В діагностиці патології шийки матки використовували загальноприйнятий алгоритм, який передбачав огляд зовнішніх статевих органів, дослідження піхви і шийки матки за допомогою дзеркал, цитологічне дослідження мазків з поверхні шийки матки та цервікального

каналу, взяття матеріалу для визначення біоценозу піхви та детекції ІПСШ, просту і розширену кольпоскопію, бімануальне вагінальне обстеження, за показаннями біопсію шийки матки. Всім пацієнткам проводилось цитологічне дослідження мазків з поверхні піхвової частини шийки матки і цервікального каналу з дотриманням правил підготовки пацієнтки до дослідження: взяття мазків в період з 6 по 20 день МЦ з утриманням пацієнтки від статевих контактів за 2-3 дні до обстеження за умови відсутності застосування вагінальних супозиторів, спринцювання, проведення трансвагінального УЗД. Забір матеріалу для цитологічного дослідження проводили до кольпоскопії спеціальною щіточкою Cervex brush, яка дозволяє отримати матеріал з цервікального каналу, перехідної зони і поверхні екзоцервіксу, з швидкою фіксацією у суміші Никифорова (рівні частини етилового спирту та ефіру) для забарвлення за Папаніколау.

Результати цитологічного дослідження оцінювали за класифікацією Папаніколау: Class I – нормальна клітини; Class II – епітеліальні клітини з незначними морфологічними змінами: незначне збільшення ядра, поява клітин метаплазованого епітелію (можливий запальний процес); Class III – клітини з більш вираженими морфологічними змінами ядер, позначеними як дискаріоз; Class IV – атипові клітини, підозрілі щодо злоякісності; Class V – клітини, які розцінюються як позитивні щодо раку зі співставленням з Термінологічною системою Бетесда (2001) [268]:

ASCUS (atypical squamous cell undetermined significance) - атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення. Такий тип мазка зустрічається при запальних захворюваннях шийки матки. Найчастіше вони проходять після протизапального лікування, або можуть самостійно регресувати. Low-Grade SIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) - плоскоклітинні інтраепітеліальних ураження низького ступеня значимості. помірного і високого ступеня (CIN II, III), а також при раку *in situ* (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Співставлення цитологічних класифікацій за Папаніколау та системою Бетесда

Папаніколау	Бетесда
Class I – цитограма з нормальним клітинним складом	NILM (negative intraepithelial lesion or malignancy) – негативний у відношенні інтраепітеліального ураження або злоякісності. Метаплазія, в межах норми.
Class IIa – наявність епітеліальних клітин з незначними морфологічними змінами, які викликані запальними змінами клітин і появою клітин метаплазованого епітелію, що проявляється незначним збільшенні ядра	Вагінально-цервікальні інфекції: (трихомонадна, бактеріальна, кандидозна, гонококова). Переважає кокобацилярної флори. Бактерії, морфологічно схожі з Actinomycetes. Клітинні зміни, пов'язані з Herpes simplex. Реактивні клітинні зміни, пов'язані з запаленням, радіацією, ВМС, атрофія з запаленням.
Class IIb- проліферація, метаплазія, гіперкератоз (при відповідній клінічній картині трактуються як поліп, проста лейкоплакія, ендocerвікоз)	ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) – атипові клітини плоского епітелію нез'ясованого генезу, не дозволяють виключити HSIL (ASC-H).
Class IIIa – поява клітин з більш вираженими морфологічними змінами ядер, які визначаються як дискаріоз	LSIL (low squamous intraepithelial lesion) – низький ступінь ітраепітеліального ураження, ВПЛ – ефект, легка дисплазія, CIN I
Class IIIb виражена дисплазія плоского епітелію на фоні доброякісних процесів і в ділянці незміненого епітелію	HSIL (high squamous intraepithelial lesion) – високий ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження
Class IV – виявляються клітини, які мають ознаки атипії, підозрілі у відношенні злоякісного процесу	HSIL (high squamous intraepithelial lesion) – високий ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження: помірна дисплазія, тяжка дисплазія, Carcinoma in situ (CIS), CIN II, CIN III
Class V – мазки розцінюються як позитивні по відношенню раку, внаслідок присутності атипових клітин	Плоскоклітинна карцинома

Цей тип мазка зустрічається при папіломовірусній інфекції, а так само при дисплазії легкого ступеня (CIN I). Найчастіше також спонтанно регресують, але в 25% випадків можуть прогресувати до HSIL. High-Grade SIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) - плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня значущості.

У характеристиці змін епітеліальних клітин оцінюється міра цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN – cervical intraepithelial neoplasia). Термін CIN уперше був запропонований Richart, а з 1975 р. цей термін був рекомендований для використання на заміну термінів «дисплазія» і «преінвазивна карцинома»[58].

За градацією визначається 3 ступеня тяжкості CIN:

- CIN-I – зміни, характерні для дисплазії легкого ступеня і ВПЛ (III а);
- CIN-II – зміни, характерні для дисплазії середнього ступеня (III б);
- CIN-III – зміни, характерні для дисплазії тяжкого ступеня і преінвазивної карциноми (III в).

Просту і розширену кольпоскопію шийки матки проводили за стандартною методикою з використанням проб з 3% оцтовою кислотою та розчином Люголя за допомогою кольпоскопу “SCANERMK-200” (Україна) з виведенням зображення на екран монітора комп’ютера.

В оцінці кольпоскопових картин використовувалась Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів (Ріо-де-Жанейро, 2011) [126].

За показаннями проводили кольпоскопічно орієнтовану біопсію ШМ конхотомом. Біоптати поміщали в фіксуєчий розчин (10% розчин нейтрального формаліну) і направляли для патоморфологічного дослідження.

Таблиця 2.3

Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів
(Ріо-де-Жанейро, 2011)

Загальні положення	Адекватна/неадекватна картина (із зазначенням причини: запалення, кровотеча, рубцеві зміни) Межа між багатошаровим плоским і циліндричним епітелієм: візуалізується повністю; частково; не візуалізується. Зона трансформації: тип I, II, III	
Нормальна кольпоскопічна картина	Багатошаровий плоский епітелій: – зрілий; – атрофічний Циліндричний епітелій: – ектопія Метапластичний епітелій: – наботові кісти; – відкриті залози (крипти) Децидуоз (під час вагітності)	
Аномальна кольпоскопічна картина	Загальні принципи	Локалізація ураження: у межах або поза зоною трансформації; відповідність циферблату Розміри ділянки ураження: у відсотковому співвідношенні із цервіксом та із зазначенням уражених квадрантів
	Ступінь I (незначно виражене ураження). Частіше відповідає LSIL або ASC-US	Тонкий оцтово-білий епітелій з нерівними нечіткими краями Ніжна мозаїка Ніжна пунктація
	Ступінь II (виражене ураження). Частіше відповідає HSIL або карциномі	Щільний оцтово-білий епітелій з чіткими контурами; Оцтово-білий обідок навколо відкритої залози; Груба мозаїка. Груба пунктація: – ознаки внутрішньої межі (inner border sign); – ознаки гребеня або горбистості (ridge sign)
	Неспецифічні ознаки	Лейкоплакія (кератоз, гіперкератоз). Ерозія. Забарвлення розчином Люголя (проба Шиллера): йод (+) /йод (-).
	Підозра на інвазію	Атипові судини. Додаткові ознаки: «ламкі» судини, нерівна поверхня, екзофітні ураження, ділянки некрозу, виразки
Інші ознаки	Вроджена зона трансформації. Кондиломи. Стеноз. Вроджені аномалії. Запалення. Поліпи. Ендометриоз	

Тканини після зневоднення в серії спиртів наростаючої концентрації заливали в парафін і готували серійні зрізи, товщиною 5–6 мкм, з наступним забарвленням гематоксиліном-еозином. Мікроскопію препаратів здійснювали на світлооптичному мікроскопі (з об'єктивами x10, x20, x40, ок. 10x) за класичною методикою [154].

Оцінювали товщину багат шарового плоского епітелію, ступінь проліферації, диференціації та поліморфізму клітин (наявність гіперхромних ядер, розподіл хроматину, ядерно-цитоплазматичне співвідношення, розподіл хроматину. В шарах епітеліального пласту оцінювали мітотичну активність з ідентифікацією патологічних мітозів. Як гістоспецифічні ознаки ВПЛ-інфікування шийки матки розцінювали наявність акантозу, базальноклітинної гіперактивності, дис-, гіпер- і паракератозу, наявність двоядерних клітин, койлоцитів та патологічних мітозів.

2.4. Статистичні методи обстеження

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів параметричної (варіаційної) та непараметричної статистики за допомогою стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та "Statistica 6.0" [139].

Аналізувався закон розподілу досліджуваних ознак. У разі відхилень від нормального, виконувалось відбракування (виключення) аномальних значень за сигмальних відхилень (за двома сигма). Розраховувалися показники описової статистики: середнє арифметичне; середнє квадратичне відхилення (стандартні відхилення); помилка середнього арифметичного; коефіцієнт варіації; медіана (Med). Достовірність відмінностей між порівнюваними групами оцінювали непараметричними критеріями Вілкоксона-Манна-Уїтні для незв'язаних сукупностей і методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Стюдента. Різницю між порівнюваними

величинами визнавали достовірним при $p < 0,05$. Для проведення кореляційного аналізу використовували методи Пірсона і Спірмена, при абсолютному значенні коефіцієнта кореляції $r > 0,75$ зв'язок оцінювали як сильний, при $0,25 < r < 0,75$ - як помірний, при $r < 0,25$ - як слабкий. Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнта співвідношення шансів (OR, odds ratio) з 95% довірчим інтервалом (ДІ – довірчий інтервал). Співвідношенням шансів в даному випадку є ймовірність виникнення ознаки (стану) в експериментальній групі по відношенню до контрольної. Величину OR розраховували за стандартною методикою за формулою:

$$OR = (A/B)/(C/D), \text{ де:}$$

A – кількість осіб основної групи, які є носіями певної ознаки;

B – кількість осіб основної групи, які не є носіями даної ознаки;

C – кількість осіб контрольної групи, які є носіями певної ознаки;

D – кількість осіб контрольної групи, які не є носіями даної ознаки.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

3.1. Клінічна характеристика жінок, користувачів гормональної оральної контрацепції

Первинна рандомізація пацієток проводилась на основі тривалості використання КОК або його інціації на момент включення у дослідження.

I групу склали 70 жінок, які на момент включення у дослідження приймали монофазні КОК протягом 1-5 років. Тривалість прийому КОК і його тип були підставою розподілу пацієток на підгрупи: пацієтки I A підгрупи (40 жінок) приймали низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви, які містили 30 мкг етінілестрадіола і 150 мкг дезогестрела/левоногестрела протягом 3 – 5 років, пацієтки I B підгрупи (30 жінок) приймали аналогічні низькодозовані КОК протягом 1 - 2 років.

У II групу увійшли 64 жінки, у яких застосування КОК розпочиналось з часу включення у дослідження.

Контрольну групу склали 25 жінок віком до 30 років, які звернулись для проведення профілактичного огляду, без гінекологічної та соматичної патології на момент обстеження.

Вік жінок, включених у дослідження, коливався від 20 до 40 років і складав у середньому $29,7 \pm 4,2$ років (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл обстежених жінок за віком

Групи	Вік (роки)								Середній вік
	20 - 24		25 - 28		29 - 34		35 - 40		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
I група (n = 70)	10	14,3	16	22,9	29	42,7	15	21,4	30,2±4,3
II група (n= 64)	29	45,3 *	15	23,4	20	31,3	-	-	26,3±3,3
Всього (n=134)	39	29,1	31	23,1	49	36,6	15	11,2	29,7±4,2
Контрольна (n = 25)	7	28,0	6	24,0	8	32,0	4	16,0	28,3±4,9
Всього (n = 159)	46	28,9	37	23,3	57	35,8	19	11,9	30,0±4,2

Примітка: * достовірна різниця між основною групою і групою порівняння (p=0.039)

Аналіз вікової структури користувачів оральної гормональної контрацепції показав, що серед тих, хто використовував контрацепцію більше одного року, переважали жінки вікової групи старше 29 років, а серед жінок, які звернулись на консультацію для вибору методу контрацепції, більшість становили жінки віком до 25 років (p=0.039), що вимагає більш ретельного спостереження за пацієнтками, які тривалий час є користувачами гормональної контрацепції (рис.3.1).

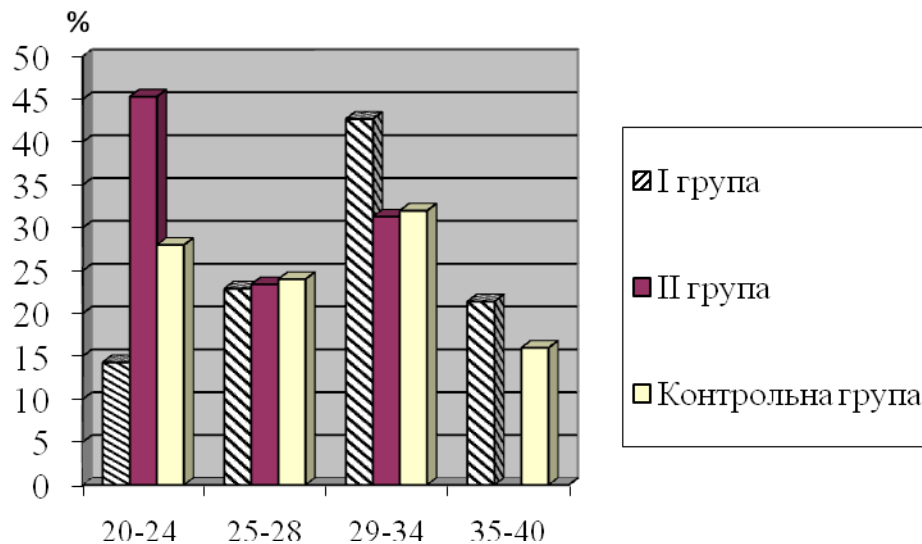


Рис.3.1. Віковий розподіл обстежених жінок

У той же час в процесі збору анамнезу було з'ясовано, що регулярне гінекологічне і цитологічне обстеження серед жінок досліджуваної когорти проходило не більше 50 % жінок, переважно з наявною патологією репродуктивних органів, які застосовували КОК з лікувальною метою – 29 (41,4 %) жінок I групи і 19 (29,7 %) – II групи.

У деяких дослідженнях висловлювались припущення, що низька питома вага у харчуванні фруктів і овочів, надмірно маса тіла, можуть бути чинниками ризику розвитку неопластичних процесів епітелію шийки матки. Оцінку індексу маси тіла проводили відповідно до загальноприйнятих параметрів (ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м² – норма; 25 - 29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла, 30 - 34,9 кг/м² – ожиріння I ст., 35 – 39,9 кг/м² - ожиріння II ст.). Аналіз росто-вагових показників обстежених жінок показав, що серед усієї когорти обстежених жінки з надлишковою масою тіла не склали переважної більшості (24 - 17,9 %), а з ожирінням I ст. були поодинокі пацієнтки (3 – 2,2 %).

Серед перенесеної та наявної соматичної захворюваності, що може справляти безпосередній і опосередкований вплив на функціонування репродуктивної системи та наближені і віддалені наслідки використання

КОК, переважали дитячі інфекційні захворювання, гострі респіраторні вірусні захворювання і патологія щитоподібної залози (ЩЗ) (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Екстрагенітальна патологія у пацієнток клінічних груп (абс.,%)

Перенесені захворювання		Клінічні групи		
		I (n=70)	II (n=64)	K (n=25)
		абс. (%)	абс.(%)	абс. (%)
Дитячі інфекції	Кір	10 (14,3%)	5 (7,8%)	-
	Червоничка	4 (5,7%)	7 (10,9%)	3 (12,0%)
	Епід. паротит	4 (5,7%)	2 (3,1%)	-
	Вітряна віспа	6 (8,6%)	3 (4,7%)	1 (4,0%)
Хронічний тонзиліт		5 (7,1%)	3 (4,7%)	-
ГРВІ (понад 3 на рік)		8 (11,4%)	5 (7,8%)	-
ХОЗЛ		2 (2,9%)	-	-
Пієлонефрит		4 (5,7%)	5 (7,8%)	-
Дифузна гіперплазія ЩЗ I-II ступеня		27 (38,6%)	21 (32,8%)	5 (20,0%)
Автоімунний тиреоїдит без порушення функції ЩЗ		10 (14,3%)	8 (12,5%)	-
Автоімунний тиреоїдит з субклінічним гіпотиреозм		8 (11,4%)	7 (10,9%)	-
Вірусний гепатит А		5 (7,1%)	3 (4,7%)	-
Гіпертонічна хвороба I ст.		2 (2,9%)	-	-
Надлишкова маса тіла		2 (2,9%)	-	-
За захворювання шлунково- кишкового тракту		5 (7,1%)	4 (6,3%)	-
Варикозна хвороба нижніх кінцівок		2 (2,9%)	-	-

На особливу увагу заслуговує вищий від популяційного рівень патології ЩЗ з автоімунним компонентом на тлі дифузної гіперплазії щитоподібної залози, що є вочевидь, наслідком проживання на території поширеного йоддефіциту та ендемічного ураження ЩЗ.

Однак в обох клінічних групах відмічався достатньо високий рівень гіпофункції ЩЗ (субклінічний гіпотиреоз), що слід розглядати як предиктор гормонального дисбалансу статевої системи і чинник розвитку дисгормональної патології органів репродуктивної системи (табл.3.2).

При аналізі менструальної функції обстежених жінок звертали увагу на вік менархе, тривалість, регулярність МЦ і наявні порушення МЦ в анамнезі, зміни характеру менструацій після початку статевого життя, пологів та при використанні контрацепції (табл.3.3).

За даними літератури, до чинників виникнення фонових і передракових процесів шийки матки відносять ранній початок статевого життя, вільну сексуальну поведінку, сексуальну активність, відсутність використання бар'єрної контрацепції, куріння, гормональні порушення тощо.

Соціальний статус пацієнок в обох групах до деякої міри визначав прихильність до обраного методу запобігання небажаної вагітності. В I групі студентки складали 35,7 % (25 жінок), жінки, які працюють – 42,9 % (30 пацієнок), домогосподарки – 21,4 % (15 жінок), тоді як у II групі – відповідно 20 (31,25 %), 28 (43,75 %) і 16 (25,0 %).

Заслужувало на увагу раннє менархе у 10 років у 16 (22,8%) жінок I групи і 14 (21,9 %) – II групи, тоді як пізнє менархе (у 15 і більше років) мало місце відповідно у 14 (20,0 %) і 10 (15,6 %) обстежених жінок обох клінічних груп (табл.3.3).

Раннє і пізнє настання менархе збільшують ризик розвитку захворювань шийки матки, отже, 54 (40,3 %) користувачки гормональної контрацепції належали до групи ризику розвитку патології шийки матки (рис.3.2).

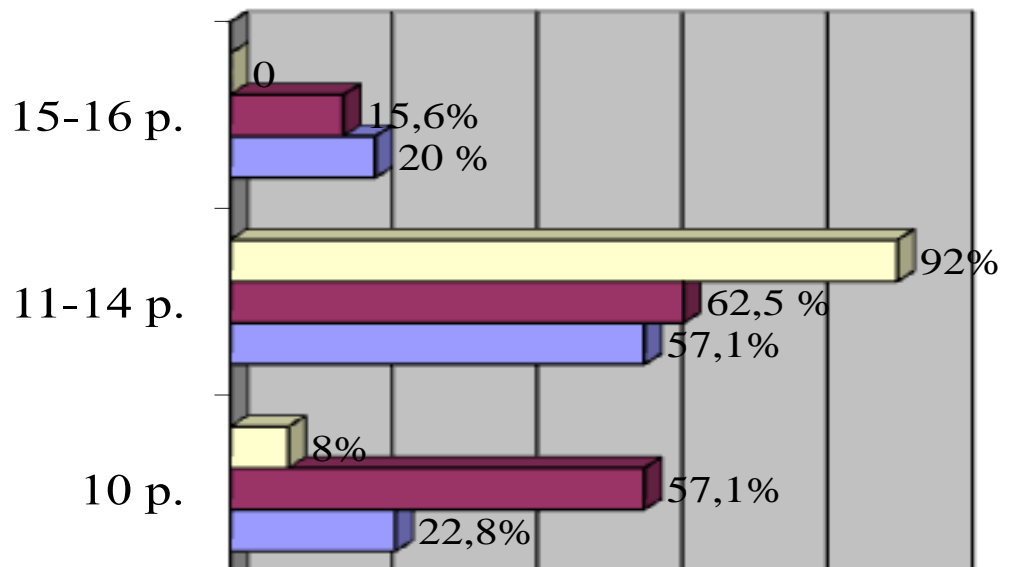


Рис.3.2. Вік менархе у жінок досліджуваних груп

Раннє менархе розглядається як можливий чинник розвитку гормональних порушень, що підтверджено аналізом менструальної функції пацієнток клінічних груп до початку статевого життя (табл.3.4).

Таблиця 3.3

Вік настання менархе у пацієнток клінічних груп (абс.,%)

Характеристика менструальної функції	Клінічні групи		
	I (n=70)	II (n=64)	K (n=25)
	абс (%)	абс (%)	абс (%)
Менархе 10,5 р.	16 (22,8%)	14 (21,9%)	-
Менархе 11 р.	22 (31,4%) <i>p=0,0018</i>	23 (35,9%) <i>p=0,0052</i>	19 (76,0%)
Менархе 12 -14 р.	18 (25,7%)	17 (26,6%)	6 (24,0%)
Менархе 15 р. і >	14 (20,0%)	10 (15,6%)	-

У I групі до початку статевого життя регулярний менструальний цикл мав місце тільки у 39 (55,7%) жінок, а серед порушень менструальної функції переважали первинна дисменорея (12 – 17,1%), ювенільні АМК (аномальні маткові кровотечі), що було однією з причин початку прийому КОК (спочатку з лікувальною метою) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Характеристика менструальної функції обстежених жінок до початку статевого життя (абс., %)

Характеристика менструальної функції	Клінічні групи		
	I (n=70)	II (n=64)	K (n=25)
	абс (%)	абс (%)	абс (%)
Регулярний МЦ	51 (72,9%) <i>p=0,002</i>	52 (81,3%) <i>p=0,031</i>	25 (100%)
Середня тривалість МЦ (дні)	29,4±3,8	30,4±2,1	28,4±1,1
Тривалість менстр. кровотечі (дні)	6,3±1,1	6,8±0,8	5,4±1,2
Олігоменорея	6 (8,6%)	3 (4,7%)	-
Вторинна аменорея	6 (8,6%)	2 (3,1%)	-
Первинна дисменорея	12 (17,1%)	11 (17,2%)	-
АМК (ювенільні маткові кровотечі)	7 (10,0%)	7 (10,9%)	1 (4,0%)
Передменструальний синдром	16 (22,9%)	20 (31,3%)	-

У II групі регулярний МЦ спостерігався вірогідно частіше ніж в I групі (52 – 81,3%) ($p=0,031$), однак у той же час первинна дисменорея мала місце з подібною частотою, тоді як ПМС частіше мав місце у II групі (31,3% при 22,9% у I групі) (табл.3.4).

Аналіз віку початку статевого життя показав, що в контрольній групі більша частина жінок розпочинала статеве життя у 19 і більше років, тоді як в I і II групах половина пацієнток розпочинали статеве життя до 19 років (50,0 % у I групі і 56,3% у II групі) (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Вік початку статевого життя в когорті обстежених жінок

Вік початку статевого життя	Клінічні групи		
	I (n=70)	II (n=64)	K (n=25)
	abc (%)	abc (%)	abc (%)
До 16 років	5 (7,1%)	3(4,7%)	-
16-17 років	14 (20,0%)	19 (29,7%)	4 (16,0%)
18 років	16 (22,9%)	14 (21,9%)	3 (12,0%)
19 років	8 (11,4%)	12 (18,8%)	5 (20,0%)
20 років і більше	27 (38,6%)	16 (25,0%)	13 (52,0%)

Отже половина теперішніх та потенційних користувачів КОК мали один з вагомих чинників ризику патології шийки матки, а саме ранній початок статевого життя (табл.3.5).

Більшість пацієнок пов'язували порушення менструальної функції з пологами, абортами (артифіційними і самовільними), наявністю гінекологічної патології.

Після початку статевого життя порушення МЦ (аномальні маткові кровотечі, вторинна аменорея, первинна і вторинна дисменорея) спостерігались у різні вікові періоди у меншій частки пацієнок (20,0% у основній групі і 20,3 % у групі порівняння), що, однак, зумовлювало прихильність до використання гормональної контрацепції з лікувальною метою (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Характеристика менструальної функції обстежених жінок після початку
статевого життя

Характеристика менструальної функції	Клінічні групи		
	I (n=70)	II (n=64)	K (n=25)
	abc (%)	abc (%)	abc (%)
Регулярний МЦ	52 (80,0%) <i>p=0,021</i>	51 (79,7%) <i>p=0,0199</i>	25 (100%)
Вторинна аменорея	6 (8,6%)	2 (3,1%)	-
Вторинна дисменорея	10 (14,3%)	5 (7,8%)	-
АМК репродуктивного періоду	12 (17,1%)	6 (9,4%)	-
Передменструальний синдром	19 (27,1%)	19 (29,7%)	

Примітка: *p* – достовірність відмінностей між основною групою, групою порівняння і контролем

Аналіз попереднього використання методів контрацепції обстеженими жінками до включення у дослідження, показав, що 22 (31,4 %) пацієнтки I групи раніше використовували ВМК, однак в зв'язку з наявністю больового синдрому, порушеннями менструального циклу, почали приймати КОК. Враховуючи роль інфекцій, що передаються статевим шляхом і доведену ефективність попередження інфікування шляхом застосування бар'єрної контрацепції [44, 70, 76, 81], проведено аналіз частоти використання бар'єрного методу контрацепції в когорті обстежених жінок.

Нами з'ясовано, що тривале використання гормональної контрацепції пов'язане із нехтуванням використання бар'єрної контрацепції, навіть за умови декількох статевих партнерів протягом всього періоду статевого життя. В I групі ніколи не використовували бар'єрний метод контрацепції 52 (74,3%) жінки, періодично використовували – 12 (17,1%), тоді як постійно використовували бар'єрну контрацепцію тільки 5 (7,1%). Деяко іншою була

ситуація у II групі, тобто у жінок, які збирались використовувати гормональну оральну контрацепцію: ніколи не використовували бар'єрний метод контрацепції 32 (50,0 %) жінки, періодично використовували – 26 (40,6 %), однак постійно використовував бар'єрний метод контрацепції також невеликий прошарок обстежених – 6 (9,4 %).

Таблиця 3.7

Частота застосування бар'єрного методу контрацепції
жінками обстеженої когорти (абс., %)

Використання бар'єрних методів контрацепції	Клінічні групи			
	I (n=70)		II (n=64)	K (n=25)
	I A підгрупа (n=40)	I B підгрупа (n=30)		
Постійно	2 (5,0%)	3 (10,0%)	6 (9,4%)	18 (72,0%)
Періодично	8 (20,0%)	5 (16,7%)	26 (40,6%)	5 (20,0%)
Ніколи	30 (75,0%)	22 (73,3%)	32 (50,0%)	2 (8,0%)

У той же час в контрольній групі постійне регулярне використання бар'єрного методу контрацепції відмітили 18 (72,0 %) жінок (табл.3.7, 3.8).

Таблиця 3.8

Достовірність відмінностей частоти застосування бар'єрного методу
контрацепції між сформованими клінічними групами (p)

Використання бар'єрних методів контрацепції	Достовірність різниці між сформованими групами (p)		
	I - II	I - K	II - K
Постійно	P=0,45	P=0,0001*	P=0,0002*
Періодично	P=0,0587	P=0,44	P=0,1776
Ніколи	P=0,025*	P=0,0001*	P=0,05*

Примітка: * - відмінність між групами вірогідна

Отже, пацієнтки контрольної групи, вірогідно частіше постійно використовували бар'єрний метод контрацепції, ніж жінки I і II груп, що за наявності значної частоти проміскуїтету (рис. 3.3) становить ризик ІПСШ та дисбіозів піхви, що є чинником розвитку фонових і передракових захворювань шийки матки.

У шлюбі перебувало 61 (82,4 %) пацієнтка I групи і 49 (76,6 %) жінок II групи. Серед всієї когорти жінок (анонімне анкетування) 68 (50,8 %) відмітили зміну статевих партнерів впродовж періоду статевого життя, при цьому відсутність постійного статевого партнера на момент включення у дослідження зазначили 29 (21,6 %) жінок, що в I групі складало 14,3% (10 жінок), а в II групі – 29,7% (19 жінок) (рис. 3.3).

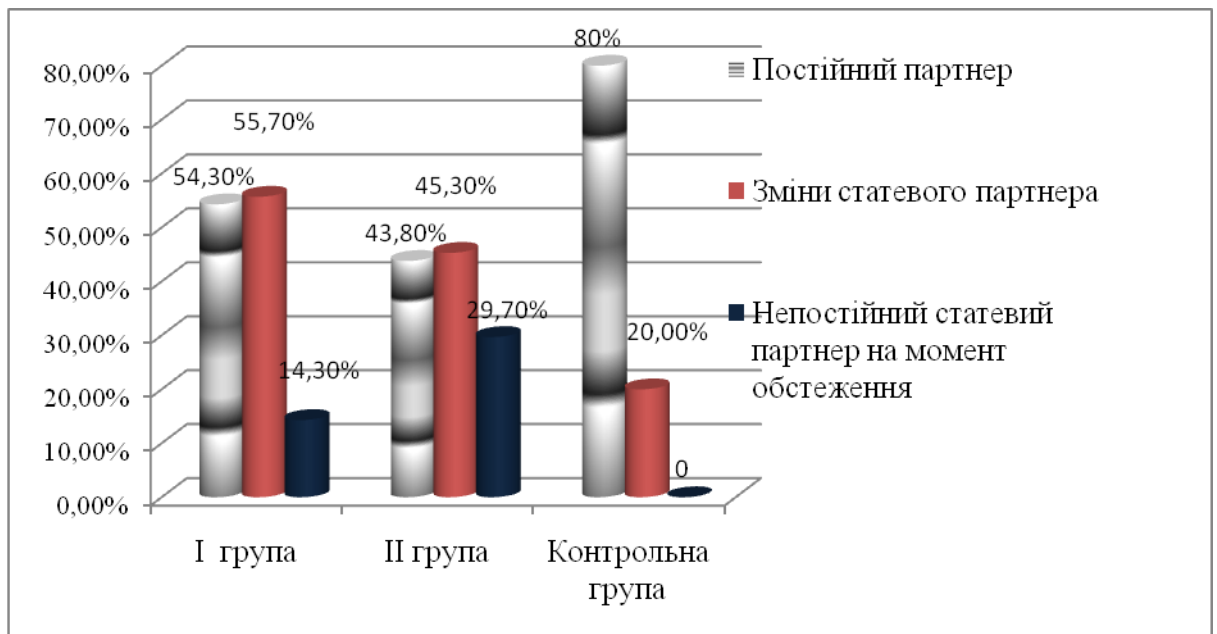


Рис. 3.3.Проміскуїтет в обстеженій когорті жінок

Таким чином, протягом періоду статевого життя мали постійних статевих партнерів в I групі 38 (54,3%) жінок, у II групі 28 (43,8%), тоді як в контрольній групі цей відсоток становив 80,0% (20 жінок).

Серед перенесених раніше гінекологічних захворювань у обстежених жінок обох клінічних груп найчастіше зустрічались захворювання нижніх відділів генітального тракту (кольпіт, бактеріальний вагіноз), гормонозалежна патологія (ендометріоз, ретенційні кісти яєчників, лейоміома матки). Звертало на себе увагу, що у 12 (17,1%) жінок I групи і 8 (12,5%) – II групи в анамнезі є фонові (ектопія, поліп) і передракові захворювання шийки матки (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Перенесені гінекологічні захворювання у жінок, користувачів гормональної контрацепції, включених у дослідження

Гінекологічні захворювання	Клінічні групи	
	I (n=70)	II (n=64)
	абс., %	абс., %
Кольпіт	23 (32,9%)	20 (31,3%)
Бактеріальний вагіноз	12 (17,1%)	11 (17,2%)
Поліп шийки матки	2 (2,9%)	1 (1,6%)
Ектопія циліндричного епітелію ш/м	6 (8,6%)	8 (12,5%)
CIN I	4 (5,7%)	2 (3,1%)
ХЗЗОМТ	8 (11,4%)	7 (10,9%)
Урогенітальний хламідіоз	5 (7,1%)	3 (4,7%)
Післяабортний/післяродовий ендометрит	3 (4,3%)	2 (3,1%)
Лейоміома матки	9 (12,9%)	6 (9,4%)
Генітальний ендометріоз	16 (22,9%)	11 (17,2%)
Ретенційна кіста яєчника	10 (14,3%)	9 (14,1%)
Мастопатія	18 (25,7%)	10 (15,6%)
Кіста яєчника	6 (8,6%)	4 (6,3%)
Позаматкова вагітність	5 (7,1%)	4 (6,3%)
АМК	12 (17,1%)	10 (15,6%)

У зв'язку з дисгормональною патологією репродуктивної системи і наявними порушеннями менструальної функції у пацієток обох груп відмічена значна частота оперативних і внутрішньоматкових втручань з відсутністю достовірних відмінностей між сформованими групами (табл.3.10).

Таблиця 3.10

Оперативні втручання і маніпуляції у обстеженої когорти жінок

Оперативні втручання	Клінічні групи	
	I (n=70)	II (n=64)
	абс.,%	абс.,%
Лапаротомна тубектомія	4 (5,7%)	2 (3,1%)
Консервативна міомектомія	3 (4,3%)	-
Лапароскопія	16 (22,9%)	11 (17,2%)
Гістероскопія	9 (12,9%)	6 (9,4%)
Фракційне вишкрібання шийки матки і стінок порожнини матки	12 (17,1%)	10 (15,6%)
Конізація шийки матки	4 (5,7%)	2 (3,1%)
ДТК шийки матки	3 (4,3%)	2 (3,1%)
Холецистектомія	2 (2,9%)	-
Апендектомія	3 (4,3%)	2 (3,1%)

У зв'язку з аномальними матковими кровотечами у пацієток обох груп проводились гістероскопія і фракційне вишкрібання стінок порожнини матки, при цьому достовірної різниці у частоті патології репродуктивних органів і оперативних втручань між групами не виявлено ($p>0,05$) (табл.3.10).

Серед жінок, користувачів гормональної контрацепції, які були включені у дослідження, 26 (37,1%) жінок I групи і 37 (57,8%) – II групи не мали в анамнезі вагітностей і пологів, при цьому у жінок обох клінічних груп

відмічено високий рівень штучного переривання небажаної вагітності (рис.3.4).

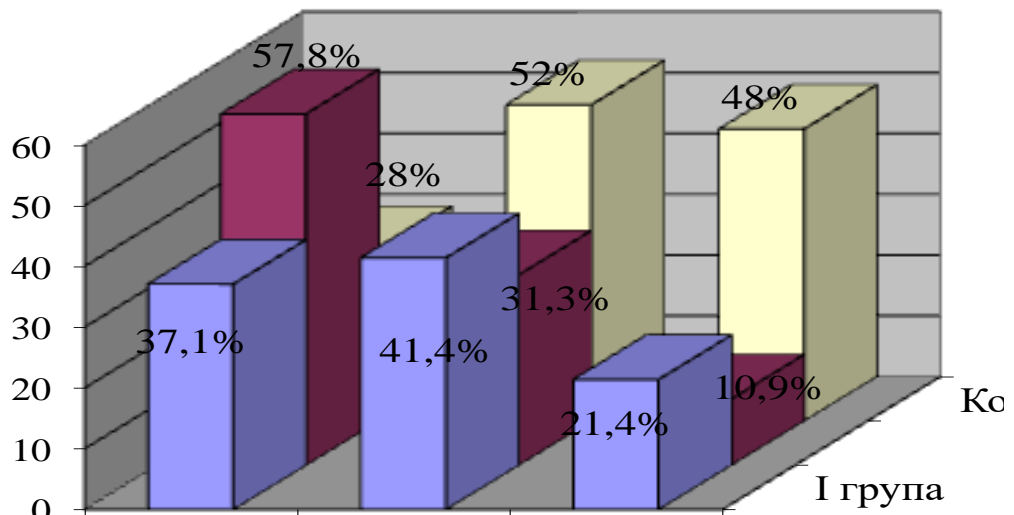


Рис.3.4. Розподіл обстежених жінок за паритетом

Водночас характерною для всіх клінічних груп, у тому числі контрольної групи, була висока частота оперативного розродження (операції кесарева розтину) і невиношування вагітності, що сприяло розвитку гормонально-імунних порушень, а також було однією з причин для тривалого застосування гормональної контрацепції (табл.3.11).

За наявності вихідної дисгормональної патології у жінок, користувачів гормональної контрацепції, тютюнопаління може бути значимим чинником виникнення фонових і передракових захворювань шийки матки, тому аналізу способу життя, наявності шкідливих звичок, сексуальної активності і впорядковості статевого життя приділялась особлива увага.

За даними літератури, не виключається можливість коканцерогенного ефекту поєднаної дії естрогенного компонента КОК, тютюнового диму та

ВПЛ на епітелій шийки матки [191, 198, 227], однак серед обстеженої когорти жінок не відмічено наявності шкідливих звичок. Жодна з пацієнок не заявила про тютюнопаління, надмірне вживання алкоголю чи наркотичних речовин.

Таблиця 3.11

Генеративна функція обстежених жінок, користувачів гормональної контрацепції

Генеративна функція	Клінічні групи		
	I (n=70)	II (n=64)	Контроль (n=25)
	абс., %	абс., %	абс., %
Не мали в анамнезі вагітностей і пологів	26 (37,1%)	37 (57,8%)	7 (28,0%)
Пологи одні	29 (41,4%)	20 (31,3%)	13 (52,0%)
Двоє і більше пологів	15 (21,4%)	7 (10,9%)	12 (48,0%)
Оперативні пологи (операція кесарева розтину) (в загальному числі пологів)	10 (22,7%)	6 (22,2%)	5 (20,0%)
Самовільний ранній викидень	9 (12,9%)	6 (9,4%)	-
Самовільний пізній викидень	8 (11,4%)	10 (15,6%)	-
Завмерла вагітність	11 (15,7%)	9 (14,1%)	-
Штучне переривання вагітності	23 (32,9%)	18 (28,1%)	3 (12,0%)

Порушення менструальної функції, дисгормональна патологія репродуктивної системи, особливості репродуктивного анамнезу (оперативні пологи, самовільне і штучне переривання вагітності) є наслідками і, водночас, проявами порушень гормонального гомеостазу, що збільшує ризик захворювань шийки матки.

Медико-соціальний анамнез обстеженої когорти користувачів гормональної контрацепції дозволив встановити наявність вагомих чинників

ризикую патології шийки матки та генітального інфікування – ранній початок статевого життя (50,8 %), непостійність статевих контактів (44,0 %), наявність декількох статевих партнерів (23,7 %), відсутність використання бар'єрної контрацепції (83,6 %).

Проведений аналіз засвідчив як однорідність за клінічними та анамнестичними особливостями визначеної когорти пацієток, так і наявність чинників розвитку патології шийки матки у різні періоди життя, що дало підставу продовжувати заплановані дослідження.

3.2. Візуалізація патології шийки матки у користувачів гормональної оральної контрацепції

У жінок репродуктивного віку патологія шийки матки виникає після перенесених запальних процесів матки та придатків, на тлі гормональних порушень, що було характерним для нашої досліджуваної когорти.

Згідно рутинного алгоритму обстеження пацієток для виявлення патології шийки матки ми суворо дотримувались принципу послідовності: клінічний огляд з оцінкою скарг, анамнезу; огляд шийки матки в дзеркалах; визначення рН піхви, взяття мазків на цитологію, мікрофлору, ЗПСШ включно з ВПЛ-генотипуванням і визначенням вірусного навантаження, бімануальне гінекологічне дослідження, проста і розширена кольпоскопія.

Слід зауважити, що фонові та передракові захворювання шийки матки не мають чіткої клінічної симптоматики.

Основними скаргами частини пацієток (56 – 41,7 %) були печія, свербіж у ділянці зовнішніх статевих органів, помірні виділення з піхви, у частини – поява неприємного «амінного» запаху виділень, частина пацієток відмічала надмірну кількість виділень (постійне відчуття «вологості»), які не супроводжувались іншими скаргами. Не виявляли жодних скарг 78 (58,2 %) обстежених жінок обох клінічних груп.

Неспецифічні ознаки кольпіту (гіперемія слизової піхви, патологічні виділення) мали місце у 15 (21,4 %) жінок I групи і 7 (10,9 %) – II групи.

При візуальному огляді шийки матки, який є орієнтовним попереднім обстеженням у верифікації доброякісних захворювань шийки матки, у 12 (17,1 %) пацієнток I групи виявлені рубцеві зміни шийки матки, у 10 (14,2 %) – цервіцит, ретенційні кісти у 8 (11,4 %), ектопія циліндричного епітелію шийки матки у 20 (28,6 %), а у 5 (7,1 %) - лейкоплакія (табл. 3.11; рис.3.5).

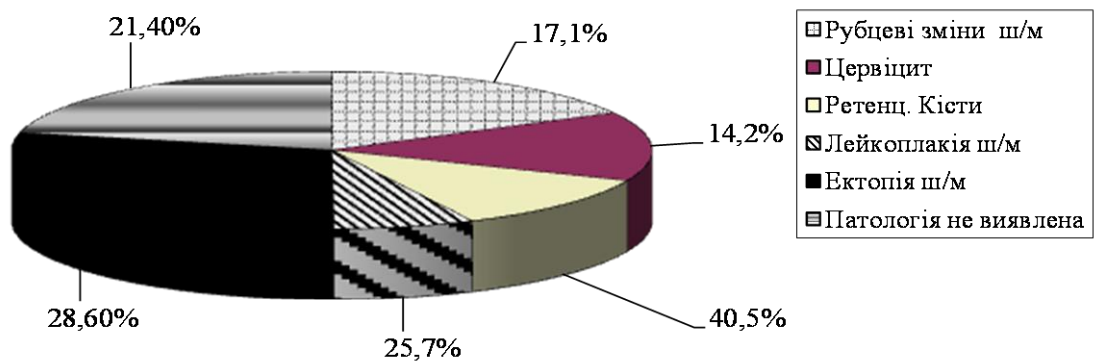


Рис.3.5. Візуальна ідентифікація патології шийки матки жінок I групи

Деяко інша візуальна структура фонових захворювань шийки матки мала місце у жінок II групи, хоча відмінності і не були вірогідними: частота рубцевих змін шийки матки – 4 (6,3 %) була нижчою ($p=0,274$) ніж в I групі, частота виявлення ектопії шийки матки – майже у два рази нижчою (10 – 15,6 % при 28,6 % в I групі ($p=0,207$)), ознаки цервіциту були виявлені у 12 (18,8 %), а візуально незмінена шийка матки – у 28 (43,8 %) жінок II групи (табл. 3.12; рис.3.6).

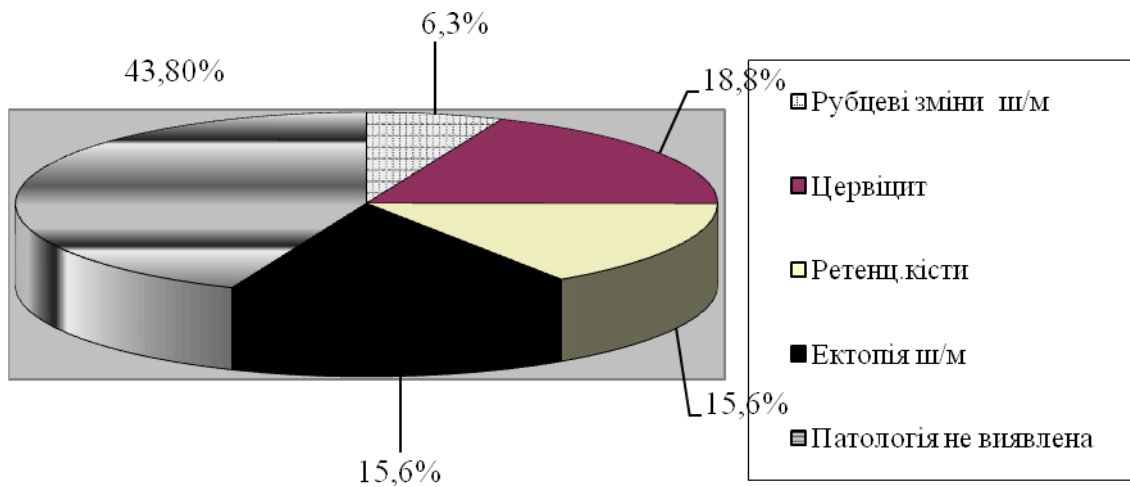


Рис.3.6. Візуальна ідентифікація патології шийки матки жінок II групи

При вивченні анамнезу гінекологічної захворюваності та обсягу попередніх обстежень жінок I групи, що тривалий час використовували КОК, було звернуто увагу на відсутність у реальній клінічній практиці використання кольпоскопічного обстеження для виявлення патологічних змін шийки матки.

Серед пацієнок I групи, які використовували гормональну контрацепцію, кольпоскопічне обстеження і регулярний цитологічний скринінг проходили лише 23 (32,9 %) пацієнтки, а у II групі взагалі лише 8 (12,5 %) жінок.

Дана ситуація призводить до відсутності верифікації фонових захворювань шийки матки і, відповідно, обґрунтованих лікувальних втручань, що є одним з чинників ризику онкологічної патології шийки матки.

Таблиця 3.12

Візуальна оцінка стану шийки матки (1-й етап обстеження) у жінок,
включених у дослідження

Стан шийки матки	Клінічні групи		
	I (n=70)	II (n=64)	K (n=25)
	абс., %	абс., %	абс., %
Рубцеві зміни шийки матки	12 (17,1%)	4 (6,3%)	1 (4,0%)
Цервіцит	10 (14,2%)	12 (18,8%)	-
Ретенц. кісти	8 (11,4%)	10 (15,6%)	1 (4,0%)
Лейкоплакія	5 (7,1%)	-	-
Псевдоерозія шийки матки	20 (28,6%)	10 (15,6%)	
Візуальна відсутність патологічних змін	15 (21,4%)	28 (43,8%)	23 (92,0%)

Проведена попередня оцінка наявності фонових і передракових захворювань шийки матки у теперішніх і потенційних користувачив КОК показала значну поширеність патології шийки матки в когорті обстежених. Водночас надзвичайно негативним моментом і чинником ризику раку шийки матки у жінок, які використовують КОК, є відсутність кольпоскопічного обстеження і регулярного цитологічного скринінгу впродовж використання гормональної контрацепції у 67,1 % жінок.

Оцінка ризику розвитку патології шийки матки залежно від впорядкованості статевого життя (наявність постійного статевого партнера або двох і більше статевих партнерів) показала, що ВР (відносний ризик) розвитку фонові патології шийки матки за наявності неупорядкованого статевого життя і відсутності бар'єрної контрацепції складає RR 2,095 (95% ДІ 1,269-3,458) при NNT 2,870.

У підсумку необхідно зазначити, що для жінок, які є користувачами КОК впродовж 1-5 років характерним є ранній початок статевого життя (50,0

%), раннє менархе (22,8 %), вихідні порушення менструального циклу (27,1 %), непостійність статевих партнерів (54,3 %), фонові і передракові захворювання шийки матки в анамнезі (17,1 %), відсутність використання бар'єрного методу (74,3%), висока частота візуально виявляємої фонові патології шийки матки (78,6 %) ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою).

Таким чином, візуальна оцінка стану шийки матки без використання кольпоцитологічного обстеження, що на практичному рівні проводиться у 67,1 % жінок, користувачів КОК більше 1-5 років, не може вважатися достатньою для визначення змін шийки матки і розробки лікувальних заходів.

Для проведення верифікації та диференційної діагностики змін шийки матки, яка була виявлена при візуальному обстеженні, проводилось вивчення стану мікробіоти піхви, наявності ПСШ і інфікування папіломавірусом, кольпоцитологічне обстеження, результати яких представлені у наступних розділах роботи.

Матеріали розділу 3 відображені в публікаціях:

1. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Перебіг фонових процесів ектоцервіксу на тлі застосування гормональної контрацепції. Таврический медико-биологический вестник. 2011; 14 (3,ч.2): 280
2. Голюк НЯ. Патологія шийки матки у жінок, що застосовують гормональну контрацепцію. В: Матеріали 1-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини». Львів; 2011. с.51-52.
3. Голюк НЯ, Пирогова ВІ. Оцінювання ризику та частота патології шийки матки при ВПЛ-інфікуванні у користувачів гормональної контрацепції Здоров'є женщины. 2015; 5(101):62-65.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ МІКРОБІОТИ ПІХВИ І ПОШИРЕНІСТЬ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ У ЖІНОК ПРИ ВИКОРИСТАННІ ГОРМОНАЛЬНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ

4.1. Дослідження особливостей стану мікробіоти піхви у жінок, які використовують КОК

В умовах сьогодення на тлі загального погіршення здоров'я жінок репродуктивного віку має місце збільшення частоти генітального інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, розвиток дисбіозу піхви, що зумовлює зростання частоти гінекологічної та акушерської патології. У розвитку диспластичних процесів шийки матки великого значення набуває генітальне інфікування та дисбіотичні тривалі процеси нижніх відділів генітального тракту.

Ряд авторів [1, 177, 204, 224] стверджує, що тривале, хронічне запалення індукує проліферацію епітелію і викликає вузловату гіперплазію, що є факультативним передпухлинним процесом. Вагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз, дисбактеріоз піхви та трихомоніаз – найбільш розповсюдженні захворювання жінок, після яких найбільш часто цитологічно виявляється CIN. Є дані про онкогенний потенціал полібактерійної мікробної флори, трихомоніазу, хламідіозу, частота яких серед різних категорій населення коливається у значних межах – від 15 до 87% [35, 48, 81, 101, 112, 249].

Водночас шкідливі звички, зміна статевої поведінки на тлі застосування гормональної контрацепції можуть складати передумови для змін стану мікробіоти піхви, зростання частоти інфікування онкогенними типами ЗПСШ, що вимагає перевірки гіпотези про кореляцію ряду чинників

(проміскуїтет, тривалість застосування КОК, дисбіоз піхви, інфікування збудниками, що мають встановлений онкогенний вплив, зміни імунітету слизових) з розвитком фонових і передракових станів шийки матки.

З метою перевірки робочої гіпотези проводилось комплексне вивчення стану нижніх відділів генітального тракту, що включало вимірювання рН піхвового вмісту, мікроскопію нативних та зафарбованих за Грамом мазків з піхви та цервікального каналу, діагностику БВ за системою Amsel, визначення стану біоценозу піхви за тест-системою «Фемофлор-16»; виявлення методом ПЛР антигенів хламідій, вірусів простого герпесу та папіломи людини з типуванням.

На думку ряду дослідників, визначення кислотності піхвового вмісту певною мірою дозволяє оцінити стан біотопу піхви [94, 212]. У 45 (64,3 %) жінок I групи, які впродовж 1-5 років використовували гормональну контрацепцію, навіть за відсутності скарг і патології шийки матки, було виявлено зміни рН піхви (табл.4.1).

Оскільки нормальний рівень рН (3,8-4,5) обумовлений продуктами життєдіяльності переокис-продукуючих лактобактерій за умови достатньої кількості глікогену в клітинах епітелію піхви, зсув рН в лужну сторону в умовах тривалого прийому КОК можна розглядати і як наслідок, і як передумову виникнення дисбіотичних процесів піхви, зумовлених змінами епітелію піхви і зниження кількості лактобактерій у жінок, користувачів КОК.

В I групі нормальні показники рН піхви були виявлені у 25 (35,7 %) жінок і становили $4,08 \pm 0,16$ у 15 (37,5 % з 40 жінок I A підгрупи) і $3,95 \pm 0,23$ у 10 (33,3 % з 30 жінок I B підгрупи, при цьому частота виявлення нормальних значень рН у жінок контрольної групи (80,0%) і II групи (59,4%) була вірогідно вищою (відповідно $p=0,007$, $p=0,01$) (табл.4.1).

Водночас, у жінок II групи частота виявлення нормального рівня рН достовірно не різнилось від показників контрольної групи ($p=0,092$).

Таблиця 4.1

Стан кислотності піхвового вмісту у жінок обстеженої когорти

рН піхви	Клінічні групи і підгрупи (абс., %)					Достовірність відмінностей (P)			
	I (n=70)			II (n=64)	K (n=25)	IA- K	IB - K	I-K	II-K
	Вся (n=70)	IA (n=40)	IB (n=30)						
3,8 – 4,5	25 35,7 %	15 37,5%	10 33,3%	38 59,4%	20 80,0%	0,007 *	0,01 *	0,001 *	0,092
4,8 – 6,5	45 64,3 %	25 62,5%	20 66,7%	26 40,6%	5 20,0%	0,057	0,04 *	0,037 *	0,355

Примітка: * достовірність відмінностей між групами

Зміни рН у лужну сторону від 4,8 до 6,5 достовірно частіше мали місце у 45 (64,3 %) жінок I групи при 26 (40,6 %) випадках у II групі ($p=0,026$). За наявності змін кислотності піхвового вмісту середній рівень рН у пацієток IA підгрупи складав $5,22 \pm 0,43$, у пацієток IB підгрупи – $5,71 \pm 0,59$, що вірогідно різниться від показників контрольної групи ($3,95 \pm 0,17$) ($p<0,05$).

Таким чином, використання КОК протягом довшого часу (1 – 5 років) зумовлює зсув рН піхви у лужний бік, як це мало місце у пацієток I групи, що є і чинником і наслідком дисбіотичних процесів статевих органів.

Проведена перевірка гіпотези за критерієм χ^2 , що зміни рН піхви не впливають на розвиток фонових захворювань шийки матки. Розраховане значення χ^2 склало 14,0, що дозволило відкинути гіпотезу про відсутність впливу змін рН піхви на розвиток фонових захворювань шийки матки з ймовірністю похибки 1% ($p = 0.001$) при точному критерії Фішера 0,0002.

Оцінка ризику розвитку фонових захворювань шийки матки у користувачів КОК при рН піхви $>4,5$ показала, що відносний ризик (RR) становить 3.333 при 95% ДІ 1,482–7,499 ($p<0,05$), тобто у жінок, користувачів

КОК, при рН піхви більше 4,5 виникнення фонових захворювань спостерігається у 3,3 рази частіше, ніж при нормальному рН.

Водночас, в аналогічному спряженні за відсутності використання КОК зміни рН піхви зумовлюють підвищення ризику розвитку фонових захворювань шийки матки відносно рідше (RR 2,692 при 95 % ДІ 0,683-10,618, $p > 0,05$).

Результати визначення стану біоценозу піхви методом ПЛР в режимі реального часу оцінювали відповідно до існуючих критеріїв [144]: нормоценоз, коли частка нормофлори становить 80-100% щодо ЗБМ, кількість *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.* - менше 10^4 ге / мл, а грибів роду *Candida* - менше 10^3 ге/мл; дисбіоз помірний (аеробний, анаеробний або змішаний) при зменшенні частки лактобактерій до 20-80% щодо ЗБМ за рахунок збільшення кількості анаеробів та / або аеробів і дисбіоз виражений (аеробний, анаеробний або змішаний) при зменшенні долі лактобактерій до 20% і менше, а доля умовно-патогенних мікроорганізмів сягає 80-100% щодо ЗБМ.

Кількісна ПЛР в режимі реального часу давала можливість оцінити якісно-кількісний склад аеробно-анаеробних мікробних асоціацій: *Enterobacteraceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Atopobium vaginae*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.*, *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida spp.*

Оцінку стану мікробіоти піхви проводили як в абсолютних показниках, так і відносних (у порівнянні із загальною бактеріальною масою). У нормі абсолютний показник рівня лактобацил практично не відрізняється від абсолютного показника загальної бактеріальної маси (ЗБМ), тобто становить 10^6 - 10^8 . Кількісний рівень аеробних і анаеробних умовно-

патогенних мікроорганізмів оцінювали як в абсолютних, так і відносних показниках. Відносний показник рівня того чи іншого мікроорганізму обчислювали по відношенню до кількості *Lactobacillus spp.* за різницею між Lg10 конкретного мікроорганізму і Lg10 лактобацил аналогічно тому, як обчислюється відносний показник рівня самих лактобацил по відношенню до ЗБМ. Кількісну оцінку рівня грибів роду *Candida* проводили за абсолютними показниками (діагностично значимий показник для *Candida spp.* становить $> 10^4$).

У I групі нормоценоз піхви був виявлений лише у 15 (21,4 %) жінок: у 5 (12,5%) в IA підгрупі і у 10 (33,3%) - у IB підгрупі.

Таблиця 4.2.

Стан мікробіоти піхви у жінок, користувачів КОК

Стан мікробіоти піхви	Клінічні групи і підгрупи				Вірогідність відмінностей (p)			
	I (n=70)		II (n=64)	K (n=25)	IA-K	IB-K	IA-II	IB-II
	IA (n=40)	IB (n=30)						
	абс.(%)	абс. (%)	абс. (%)	абс.(%)				
Нормоценоз	5 (21,4%)	10 (33,3%)	43 (67,2%)	25 (100%)	0,000 1*	0,0002 *	0,035 *	0,025 *
Дисбіоз	35 (87,5%)	20 (66,7%)	21 (32,8%)	-	-	-	< 0,0001 *	0,012 *

Примітка: * - відмінності вірогідні

Порушення мікробіоценозу піхви у I групі діагностовано у 55 (78,6 %) випадках, при цьому дисбіотичні порушення мали місце у 35 (87,5 %) жінок IA підгрупи, при 20 (66,7%) випадках у IB підгрупі (p=0,044), тобто тривалість використання КОК впливає на частоту розвитку дисбіотичних процесів піхви (табл.4.2).

Водночас у жінок II групи нормоценоз піхви мав місце достовірно частіше порівняно з жінками IA підгрупи I групи ($p=0,035$) і IB підгрупи I групи ($p=0,025$) (табл.4.2).

У жінок II групи до початку прийому КОК дисбіотичні процеси нижніх відділів генітального тракту спостерігались достовірно рідше, ніж у I групі ($p<0,0001$) (табл.4.2).

Проведена перевірка гіпотези за критерієм χ^2 , що тривалість використання КОК не впливає на розвиток дисбіотичних процесів піхви. Розраховане значення χ^2 склало 29,622 при рівні значимості $<0,001$, що дозволило відкинути гіпотезу про відсутність зв'язку між тривалістю використання КОК і розвитком дисбіотичних процесів.

Вивчення зв'язку між тривалістю використання КОК і розвитком дисбіотичних процесів піхви показало наявність прямого відносно сильного зв'язку за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $S=0,471$.

Таким чином, тривалість використання КОК прямо пов'язана з розвитком дисбіотичних процесів піхви, однак слід враховувати, що наявність хоч і прямого, але відносно сильного зв'язку, свідчить про необхідність урахування впливу інших чинників на розвиток дисбіотичних процесів, наприклад, наявність декількох статевих партнерів та відсутність застосування бар'єрних методів контрацепції.

Слід зазначити, що неспецифічні ознаки кольпіту (гіперемія слизової піхви, патологічні виділення) мали місце тільки у 15 (21,4 %) жінок I групи і 7 (10,9 %) – II групи, тоді як частота виявлення дисбіотичних процесів у жінок, користувачів КОК (I група), була вірогідно вищою ($p<0,001$). Даний момент є відображенням субклінічних порушень, за яких при відсутності корекції складаються умови для інфікування ВПЛ і іншими збудниками, що передаються статевим шляхом і які є чинником розвитку передракових станів і раку шийки матки. Патологічні зміни мікробного пейзажу мікробіоти піхви

справляють безпосередній вплив на швидкість розвитку диспластичних процесів та їх розповсюдженість.

Таблиця 4.3

Видовий склад мікробіоти піхви у жінок обстеженої когорти
(виявлення мікроорганізмів у концентрації $> 10^5 - 10^7$ КУО/мл)

Вид мікроорганізму	Групи обстежених жінок			Р між I і II групами
	К (n=25)	I (n=70)	II (n=64)	
	абс., %	абс., %	абс., %	
<i>Lactobacillus spp.</i> $10^7 - 10^9$	23(92%)	15 (21,4%)	43 (67,2%)	0,0005*
<i>Lactobacillus spp.</i> $< 10^6$	2 (8,0 %)	55(78,6%)	21(32,8%)	0,0001*
<i>Enterobacteraceae</i> $> 10^{5-7}$	-	23 (32,9%)	9 (14,1%)	0,236
<i>Streptococcus spp.</i> $> 10^{5-7}$	-	11 (15,7 %)	7 (10,9%)	0,776
<i>Staphylococcus spp.</i> $> 10^{5-7}$	2 (8,0 %)	16 (22,9 %)	6 (9,4%)	0,426
<i>Gardnerella vaginalis</i> $> 10^5$	-	9 (12,9%)	10 (15,6%)	0,873
<i>Eubacterium spp.</i> $10^5 - 10^7$	-	11 (15,7 %)	8 (12,5%)	0,8506
<i>Prevotella bivia</i> $> 10^5 - 10^7$	-	2 (2,9%)	2 (3,1%)	0,9934
<i>Leptotrihia spp.</i> $> 10^5 - 10^7$	-	2 (2,9%)	-	-
<i>Atopobium vaginae</i> $> 10^{5-7}$	-	19 (27,1%)	8 (12,5%)	0,3707
<i>Corynebacterium spp.</i> $> 10^5$	-	11 (15,7 %)	4 (6,3%)	0,6044
<i>Peptostreptococcus</i> $> 10^6$	-	18 (25,7%)	10 (15,6%)	0,53
<i>Veilonella spp.</i> $> 10^5 - 10^7$	-	3 (4,3%)	2 (3,1%)	0,9575
<i>Clostridium spp.</i> $> 10^5 - 10^7$	-	14 (20,0%)	8 (12,5%)	0,6536
<i>Fusobacterium spp.</i> $> 10^{5-7}$	-	14 (20,0%)	6 (9,4%)	0,536
<i>Mycoplasma hominis</i> $< 10^5$	3 (12,0%)	8 (11,4%)	7 (10,9%)	0,9818
<i>Mycoplasma hominis</i> $> 10^5$	-	30 (42,9%)	7(10,9%)	0,0426*
<i>Ur.urealiticum/parva</i> $< 10^5$	1 (4,0%)	14 (20,0%)	12 (18,8%)	0,9409
<i>U.urealiticum/parva</i> $> 10^5$	-	24 (34,3 %)	7 (10,9%)	0,1466
<i>Candida spp.</i> $> 10^3$	-	24 (34,3 %)	7 (10,9%)	0,1466

Примітка: * - достовірність відмінностей між I і II групами

У жінок контрольної групи і жінок з нормоценозом I і II груп переважала лактобацилярна флора у титрі 10^{7-9} . У жінок I групи, що тривалий час використовували КОК, у два рази рідше виділялись *Lactobacillus spp.* у титрі більше 10^7-10^9 ($p=0,0096$, порівняно з II групою) (табл.4.3).

Незважаючи на відсутність достовірності відмінностей, у жінок I групи частіше, ніж у II групі, виділялись в діагностично значимому титрі ($> 10^{5-7}$) *Enterobacteraceae* (32,9% при 14,1% у II групі), *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (15,7 % і 10,9 %; 22,9 % і 9,4 % відповідно), *Atopobium vaginale* (27,1 % при 12,5 % відповідно), *Peptostreptococcus* (25,7 % при 15,6 %).

Водночас відмічено, що *Mycoplasma hominis* і *Ur.urealiticum/parva* виділялись як у жінок з нормоценозом, так і при дисбіотичних процесах, однак при дисбіозах тільки в діагностично значимому титрі ($> 10^{5-7}$). Звертало на себе увагу, що при тривалості використання КОК більше 2 років, частота виявлення мікоплазм і уреаплазм у діагностичному титрі у 3,1 -3,9 раз була вищою, ніж у потенційних споживачів КОК (табл.4.3).

У 4 жінок контрольної групи з нормоценозом були ідентифіковані *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma (urealiticum+parva)*, в титрі $< 10^4$ КУО/л, що не є діагностично значимим і не вимагає призначення лікування, тим більше за відсутності клінічних проявів і скарг пацієнток.

Серед жінок з анаеробним дисбіозом кількісно переважали *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Atopobium vaginale*, *Fusobacterium spp.* в діагностичному титрі, які у випадку аеробного дисбіозу зустрічались періодично, при переважанні аеробних бактерій.

Анаеробний дисбіоз, тобто бактеріальний вагіноз (БВ) згідно даних ПЛР мав місце у 19 (27,1 %) жінок I групи, 8 (38,1%) – II групи (різниця не вірогідна $p=0,1855$) (рис.4.1).

У той же час за системою Amsel виявлення БВ мало місце у меншому відсотку спостережень (15 – 21,4 %; 6 – 25,0 % відповідно), що вимагає

використання більш інформативних методів обстеження пацієнток, які є тривалими користувачами КОК, для розробки адекватних методів лікування дисбіотичних процесів.

Аеробний дисбіоз з переважанням факультативних аеробів (*Enterobacteraceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) був виявлений у 12 (17,1 %) жінок I групи і 5 (23,8 %) II групи, хоча різниця не достовірна ($p=0,596$) (рис.4.1).

Змішаний дисбіоз з присутністю *Candida* у діагностичному титрі ($> 10^3$) був виявлений у 24 (34,3 %) жінок I групи і 7 (10,9 %) II групи, при цьому достовірної відмінності між підгрупами I групи з різною тривалістю прийому КОК не було ($p=0,6536$) (рис.4.1). Для змішаного дисбіозу було характерним виділення *Candida spp.* у кількості більше 10^3 КУО/мл.

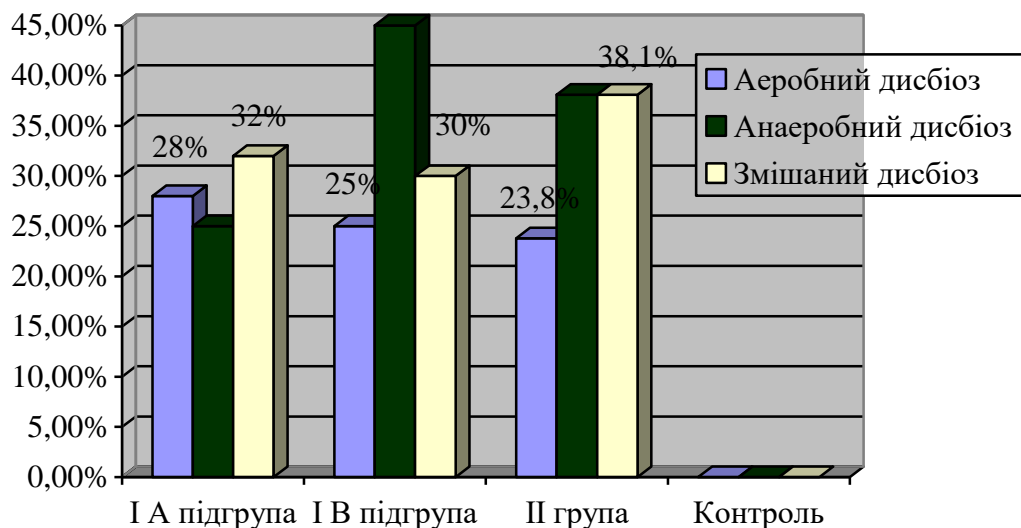


Рис.4.1. Частота виявлення різних типів дисбіозу у обстежених жінок, споживачів КОК

Лактобактерії виявлялись у всіх групах в титрах від 10^2 до 10^8 . Надзвичайно важливо, що частина дисбіотичних процесів у користувачів

гормональної контрацепції може перебігати безсимптомно або субклінічно, що складає ризик формування хронічних рецидивуючих форм, і є однією з передумов розвитку передракових диспластичних процесів шийки матки, що узгоджується з даними інших дослідників [57, 117, 150, 177, 194, 249].

Нашу увагу привернули також 3 (12,0 %) випадки цитолітичного вагінозу за даними мікроскопії (значна кількість лактоморфотипів, зруйнованих клітин вагінального епітелію, відсутність лейкоцитарної реакції і морфотипів умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів) у жінок ІА підгрупи І групи з нормоценозом за даними ПЛР (лактобактерії 10^{8-9}), що клінічно проявлялось печією, диспареунією, гіперемією слизової піхви і цервіцитом.

Цитолітичний вагіноз, як і інші дисбіотичні процеси, складає сприятливі умови для інвазії збудників, які передаються статевим шляхом на загал, і ВПЛ зокрема.

Аналіз стану мікробіоти піхви у жінок з фоновими захворюваннями у жінок І групи засвідчив, що у жінок, які тривало використовують КОК, за наявності цервіциту, ектопії шийки матки частіше виявляється анаеробний і змішаний дисбіоз, тоді як у жінок з рубцевими змінами шийки матки і ретенційними кістами частіше має місце неспецифічний (аеробний вагініт) (табл. 4.4).

Кореляційно-регресійний аналіз зв'язку дисбіозу піхви з наявними на момент обстеження фоновими процесами шийки матки у жінок І групи, які впродовж певного часу (від 1 до 5 років) застосовують КОК, показав наявність прямого зв'язку між досліджуваними ознаками, коефіцієнт кореляції склав $r=0.002$, сила зв'язку за шкалою Чеддока – слабка, залежність ознак статистично незначима ($p=0.0654$).

Водночас у II групі для жінок, які ніколи не використовували КОК, при проведенні кореляційно-регресійного аналізу зв'язку стану мікробіоценозу піхви з розвитком фонових процесів шийки матки коефіцієнт кореляції (r) дорівнював -0.287 , тобто зв'язок між досліджуваними ознаками - зворотній, сила зв'язку за шкалою Чеддока – слабка, хоча залежність ознак статистично значима ($p = 0.0213$). Таким чином, дисбіоз піхви впливає на виникнення фонових захворювань шийки матки, однак є не основним чинником ризику їх розвитку, що визначило необхідність оцінки додаткових чинників ризику.

При аналізі результатів обстеження жінок досліджуваної когорти методом ПЛР на наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом, звертала на себе увагу відсутність різниці у частоті виявлення *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* і герпесвірусів у жінок, що впродовж 1-5 років використовують КОК (I група) і тими, хто планував їх використання (II група), що узгоджується з даними інших авторів щодо відсутності впливу використання КОК на частоту інфікування ЗПСШ, а більш значимим чинником є невпорядкованість статевого життя і відсутність використання бар'єрної контрацепції (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Частота виявлення збудників, що передаються статевим шляхом

Мікробіоценоз /ЗПСШ	Клінічні групи			
	I (n=70)		II (n=64)	
	Нормоценоз 15 (21,4%)	Дисбіоз 55 (78,6%)	Нормоценоз 43 (67,2%)	Дисбіоз 21(32,8%)
Ch.Trachomatis	-	12 (21,8%)	-	4 (19,1%)
M. genitalium	-	9 (16,4%)	-	3 (14,3%)
T. vaginalis	-	7 (12,7%)	-	2 (9,5%)
HSV II	1 (6,7%)	9 (16,4%)	-	3 (14,3%)
Cytomegalovirus	2 (13,3%)	6 (10,9%)	-	2 (9,5%)

Однак нами відмічено, що всі випадки інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, спостерігались у жінок з дисбіозом піхви (табл. 4.5).

За наявності дисбіотичних процесів як у I, так і в II групі виявлялись збудники ІПСШ, хоча частота їх виявлення на загал не перевищувала популяційний і не різнилась достовірно між групами (табл.4.5).

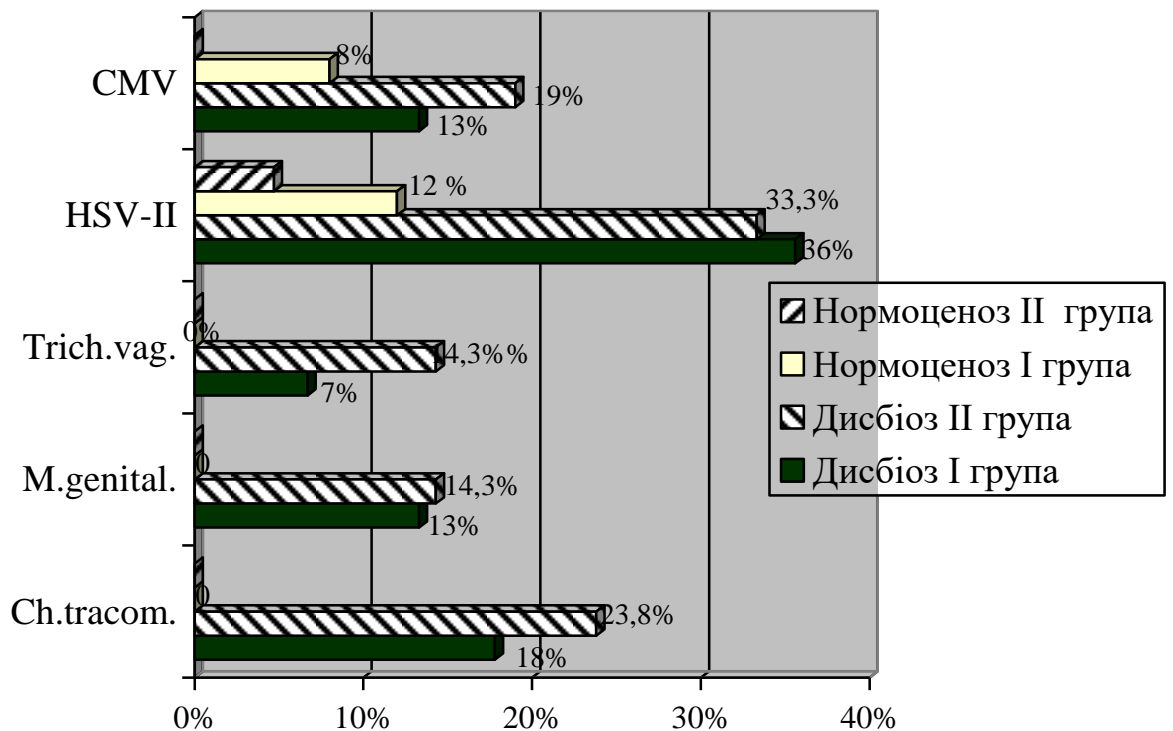


Рис.4.2. Частота виявлення збудників, що передаються статевим шляхом у жінок з дисбіозом піхви

Особливо несприятливим вважається змішане бактеріально-вірусне інфікування, що у сукупності підвищує онкогенний потенціал кожного збудника [29, 249].

Кореляційно-регресійний аналіз зв'язку дисбіозу піхви з поширенням інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, показав наявність прямого зв'язку між досліджуваними ознаками, коефіцієнт

кореляції склав $r=0.786$, сила зв'язку за шкалою Чеддока – сильна, залежність ознак статистично значима ($p=0,002$).

Проведений нами аналіз свідчить про необхідність детального обстеження жінок як перед прийняттям рішення про використання комбінованих оральних контрацептивів, так і в процесі їх використання. Пацієнтки перед застосуванням гормональної контрацепції мають бути інформовані щодо ризиків ПСШ і дисбіотичних процесів нижніх відділів генітального тракту за відсутності використання бар'єрного методу контрацепції при невпорядкованому статевому житті з огляду на ризики розвитку раку шийки матки.

4.2. Вивчення поширеності папіломавірусного інфікування у обстеженої когорти жінок

Специфічне запалення в шийці матки виникає як наслідок агресивного впливу інфекцій, що передаються статевим шляхом, при цьому головною концепцією етіопатогенезу раку шийки матки визнана вірусна гіпотеза, в якій провідна роль належить інфікуванню вірусом папіломи людини.

Наявність папіломавірусного інфікування визначали за якісною детекцією ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66,68 і кількісним визначенням ВПЛ типів 16 і 18 у досліджуваному матеріалі.

Папіломавірусне інфікування в обстеженій когорті пацієнток діагностовано у 73 (45,9 %) випадках, при цьому частота папіломавірусного інфікування у жінок I групи склала 50 (71,4 %) випадків, у II групі 22 (34,4%) ($p=0,0024$) і один (4,0%) у контрольній групі (табл.4.6).

Звертало на себе увагу, що в II групі обстежених жінок частота виявлення ВПЛ переважала у жінок с дисбіозом піхви ($p=0,0043$), на відміну від IA підгрупи, де частота виявлення ВПЛ була однаковою як при

нормоценозі (80,0%), так і при порушенні стану мікробіоти ґрунту (80,0%) (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Частота ВПЛ інфікування в когорті обстежених жінок

Стан мікро-біоти ґрунту	Клінічні групи і підгрупи									
	I (n=70)						II (n=64)		K(n=25)	
	I (n=70)		IA (n=40)		IB (n=30)					
	Біоценоз/ ВПЛ		Біоценоз/ ВПЛ		Біоценоз/ ВПЛ		Біоценоз/ ВПЛ		Біоценоз/ ВПЛ	
Нормо-ценоз	15	6 (40%)	5	4 (80%)	10	2 (20%)	43	7 (16,3%)	25	1 (4,0%)
Дис-біоз	55	44 (80%)	35	28 (80,0%)	20	16 (80,0%)	21	15 (71,4%) <i>P</i>	-	-
Всього	70	50 (71,4%) <i>P₁ P₂</i>	40	32 (80,0%) <i>P₃ P₄</i>	30	18 (60,0%) <i>P₅ P₆</i>	64	22 (34,4%) <i>P₇</i>	25	1 (4,0%)

Примітка:

P=0,0043- достовірність відмінності частоти виявлення ВПЛ у II групі при нормоценозі і дисбіозі

P₁=0,0024 достовірність відмінності частоти виявлення ВПЛ між I і II групами

P₂=0,023 достовірність відмінності частоти виявлення ВПЛ між I групою і контролем

P₃=0,0003 достовірність відмінності частоти виявлення ВПЛ між IA підгрупою і II групою

P₄=0,0103 достовірність відмінності частоти виявлення ВПЛ між IA підгрупою і контролем

P₅=0,1045 достовірність відмінності частоти виявлення ВПЛ між IB підгрупою і II групою

P₆=0,0396 достовірність відмінності частоти виявлення ВПЛ між IB підгрупою і контролем

P₇=0,1817 достовірність відмінності частоти виявлення ВПЛ між II групою і контролем

У жінок I групи, які від одного до п'яти років використовували КОК за наявності нормоценозу відносна частота виявлення ВПЛ була у 2,45 разів вищою, ніж у потенційних споживачів КОК (II група), при цьому частота ВПЛ інфікування при дисбіозі піхви у пацієток I групи була вірогідно вищою ($p=0,0393$), як і у потенційних споживачів КОК (II група) ($p=0,0043$) (табл.4.6).

Кореляційно-регресійний аналіз зв'язку дисбіозу піхви з ризиком ВПЛ інфікування при застосуванні КОК засвідчив наявність прямого зв'язку між досліджуваними ознаками, коефіцієнт кореляції склав $r=0.614$, ($p=0,0001$). Відносний ризик ВПЛ-інфікування при наявності дисбіозу піхви у користувачів КОК (I група) складав $RR=2,000$ (95% ДІ 1,061-3,796), при NNT 2,50.

Оцінка прийому КОК як чинника ризику інфікування ВПЛ показала, що у користувачів КОК відносний ризик інфікування ВПЛ складає $RR 2,078$ (95% ДІ 1,436-3,007) при NNT 2,699. Таким чином, тривалий (більше 3 років) прийом КОК є чинником ризику папіломавірусного інфікування незалежно від стану мікробіоти піхви.

При загальній частоті ВПЛ інфікування у когорті обстежених жінок 73 (45,9%) (1 випадок ВПЛ інфікування у контрольній групі) сумарна кількість ВПЛ різних типів склала 122, що пояснюється виділенням у частини пацієток одночасно декількох типів вірусів (табл.4.7).

Аналіз розподілу генотипів ВПЛ-позитивних жінок з обстеженої когорти показав, що найчастіше виділялись високоонкогенні 16 тип ВПЛ – 19 (26,4%) і 18 тип ВПЛ – 14 (19,4%), частота виявлення інших типів ВПЛ коливалась від 9,7 % до 13,8 % і вірогідно не різнилась ($p>0,05$) (табл.4.7).

У I групі наявність інфікування одним типом ВПЛ виявлена у 25 (50,0 %), у 18 (36,0%) пацієток одночасно виділено два різних типи ВПЛ, у 6 (12,0%) – три різних типа ВПЛ і у 1 (6,0%) пацієтки одночасно виділено 4 типи ВПЛ, при цьому два з них були ВПЛ-16 і ВПЛ-18.

Таблиця 4.7

Поширеність різних генотипів ВПЛ у ВПЛ-інфікованих жінок

Типи ВПЛ	Клінічні групи				Всього ВПЛ інфіковані (n=72)
	I (n=70) ВПЛ-інфіковані (n=50)		II (n=64) ВПЛ-інфіковані (n=22)		
	Нормоценоз (n=6)	Дисбіоз (n=44)	Нормоценоз (n=5)	Дисбіоз (n=17)	
16	2 (33,3%)	10 (22,7 %)	-	7 (31,8%)	19 (26,4%)
18	1 (16,7%)	11 (25,0%)	1	1	14 (19,4%)
31	3	4	1	2	10 (13,8%)
33	-	7	1	2	10 (13,8%)
35	1	5	1	3	10 (13,8%)
39	1	4	-	4	9 (12,5%)
45	1	4	1	2	8 (11,1%)
51	1	5	-	3	9 (12,5%)
52	-	3	-	4	7 (9,7%)
56	2	6	-	2	10 (13,8%)
58	1	5	-	2	8 (11,1%)
59	1	5	-	2	9 (12,5%)

У II групі частка жінок, у яких виділено тільки один тип ВПЛ, склала 14 (63,6%) випадків, у 7 (31,8 %) жінок виділено по три типи ВПЛ і у одному випадку (4,6%) – чотири типи вірусу (рис.4.3).

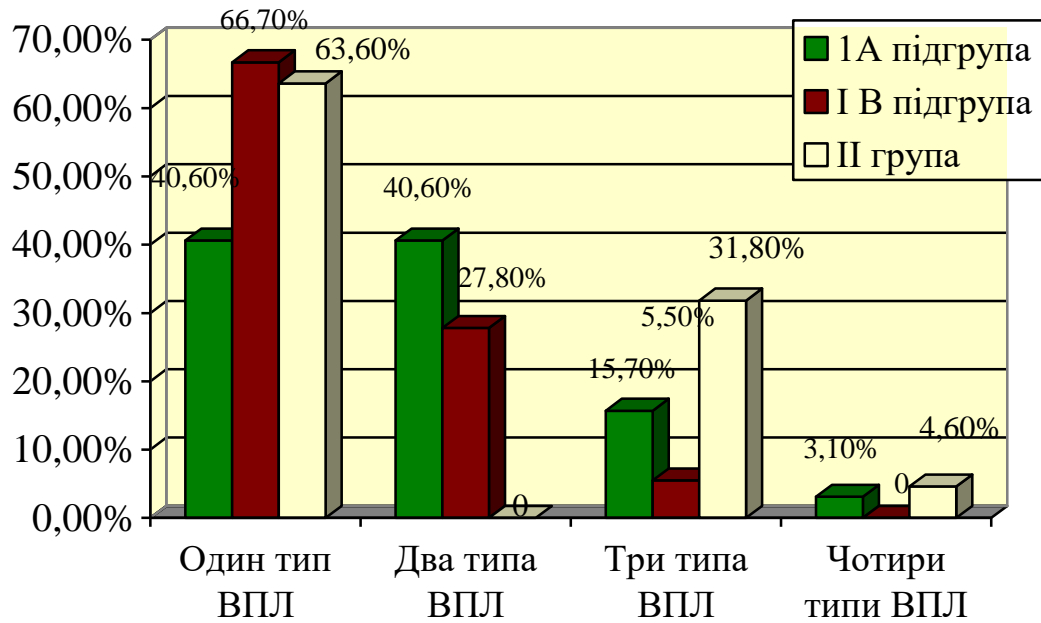


Рис. 4.3. Частота одночасного інфікування різними типами ВПЛ в когорті обстежених жінок

На думку більшості дослідників, важливе значення має не просто молекулярно-генетичне типування ВПЛ, але й визначення вірусного навантаження [3, 4, 11, 30, 69, 155, 163, 202], що дає змогу оцінити ризик розвитку СІН і, відповідно, провести превентивні заходи. Результати кількісного визначення ДНК ВПЛ визначались в Іг на 100 000 клітин людини по кожному генотипу (16 і 18) з аналітичною чутливістю тест-системи не менше 1×10^3 ГЕ/мл (геномних еквівалентів/мл) [3, 74, 164] (табл.4.8).

Таблиця 4.8

Кількісне визначення папіломавірусного інфікування

Результат Іг (ВПЛ на 100 тис. клітин)	Трактування результатів
Менше 3 Іг на 10^5	Клінічно незначущий
Від 3 до 5 Іг на 10^5	Клінічно значимий. Ризик розвитку СІН
Більше 5 Іг на 10^5	Клінічно значимий. Високий ризик СІН

Дослідження показників вірусного навантаження показало, що клінічно мало значиме вірусне навантаження ($<3 \lg \times 10^5$) мало місце у 28 (38,4 %) випадках ВПЛ інфікування, клінічно значиме (вірусне навантаження від 3 до $5 \lg \times 10^5$) – у 28 (38,4 %) та підвищене вірусне навантаження (більше $5 \lg \times 10^5$) з високим ризиком CIN – у 17 (30,1%) випадках (табл.4.9).

Таблиця 4.9

Розподіл вірусного навантаження у жінок з ВПЛ інфікуванням

Вірусне навантаження	Клінічні групи і підгрупи			
	I (n=70)		II (n=64)	Контроль (n=25)
	IA (n=40)	IB (n=30)		
	ВПЛ (n=32)	ВПЛ (n=18)	ВПЛ (n=22)	ВПЛ (n=1)
	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %
Менше $3 \lg \times 10^5$	6 (18,8%)	6 (33,3%)	15 (68,2%) <i>IA-II p=0,0213</i> <i>IB-II p=0,154</i>	1 (100%)
Від 3 до $5 \lg \times 10^5$	16 (50,0%)	9 (50,0%)	3 (13,6%) <i>IA-II p=0,185</i> <i>IB-II p=0,225</i>	-
Більше $5 \lg \times 10^5$	10 (31,2%)	3 (16,7%)	4 (18,2%) <i>IA-II p=0,6315</i> <i>IB-II p=0,9653</i>	-

Звертало на себе увагу, що у жінок, які більше 3-х років є користувачами КОК (IA підгрупа), порівняно з потенційними користувачами КОК (II група), достовірно рідше мало місце клінічно не значиме вірусне навантаження ($p=0,0213$).

Групу особливого ризику CIN склали 13 (18,6 %) жінок I групи, у яких було виявлено підвищене вірусне навантаження (більше $5 \lg \times 10^5$) при виявленні одночасного інфікування двома високоонкогенними типами ВПЛ.

Оцінка частоти виявлення ВПЛ інфікування у жінок з візуально оціненою патологією шийки матки показала найбільшу частоту виявлення ВПЛ при псевдоерозії шийки матки (у 90,0 % жінок I групи та 80,0% - II групи порівняння) та цервіциті (90,0 % та 83,3 % відповідно) (табл.4.10).

Таблиця 4.10

Папіломавірусне інфікування у жінок з патологією шийки матки

Стан шийки матки / Клінічні групи	Рубцеві зміни ш/м / ВПЛ (абс.ч.)	Цервіцит / ВПЛ (абс.ч.)	Ретенц. кісти / ВПЛ (абс.ч.)	Лейкоплакція / ВПЛ (абс.ч.)	Ектопія / ВПЛ (абс.ч.)	Візуальна відсутність змін / ВПЛ (абс.ч.)
I (n=70)	12 / 6	10 / 9	8 / 3	5 / 5	20 / 18	15 / 9
II (n=64)	4 / 1	12 / 10	10 / 0	-	10 / 8	28 / 3
K (n=25)	1 / 1		1 / 0			23 / 0

Звертало на себе увагу значна частота виявлення ВПЛ у жінок I групи з візуально невиявленою патологією шийки матки (60,0 %) при 10,7 % у II групі ($p=0,0385$), що свідчить про необхідність обстежувати на наявність папіломавірусного інфікування всіх жінок, які тривало використовують або збираються використовувати гормональну контрацепцію для оцінювання ризику CIN і розробки адекватних лікувальних заходів.

Порушення місцевого імунітету призводить до виникнення дисбіозу піхви, хронічних запалень піхви, ендцервіциту, що, за даними літератури, супроводжуються дефіцитом імуноглобулінів, що синтезуються місцево. В літературі відсутні однозначні дані щодо показників місцевого імунітету у жінок, користувачів гормональної контрацепції, а широкий діапазон результатів може бути пов'язаний з різними методами отримання та визначення кількості імуноглобулінів у цервікальному слизу. Однак наявність значимих змін місцевого імунітету при патологічних станах нижнього відділу генітального тракту визнається усіма дослідниками, які вивчали дану проблему. Результати кількісного визначення імуноглобулінів

у цервіко-вагінальному секреті жінок з різним станом піхвового біоценозу показали, що зниження порушення стану мікробіоти піхви супроводжується достовірними змінами кількісного вмісту імуноглобулінів (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Вміст імуноглобулінів (г/л) у цервікальному слизу при різних станах мікробіоти піхви у обстежених пацієнток

Ig (M ± m)	Клінічні групи і підгрупи					
	I (n=70)				II (n=64)	
	IA (n=40)		IB (n=30)		Нормо- ценоз (n=43)	Дисбіоз (n=21)
	Нормо- ценоз (n=5)	Дисбіоз (n=35)	Нормо- ценоз (n=10)	Дисбіоз (n=20)		
Ig G	1,12±0,16	1,55±0,34 <i>P=0.05039</i>	1,26±0,11	1,86±0,09 <i>P₁=0.000246</i>	1,20±0,09	1,86±0,09 <i>P₂=0.000212</i>
Ig M	0,55±0,07	0,99±0,09 <i>P=0.000001</i>	0,50±0,04	1,36±0,08 <i>P₁<0.00001</i>	0,45±0,06	1,26±0,23 <i>P₂=0.001165</i>
S Ig A	0,24±0,02	0,15±0,01 <i>P=0.00027</i>	0,30±0,05	0,15±0,02 <i>P₁=0.009655</i>	0,44±0,05	0,35±0,08 <i>P₂=0.343850</i>

Примітка: *p* - достовірність відмінності у IA підгрупі між нормоценозом і дисбіозом;
*p*₁ - достовірність відмінності у IB підгрупі між нормоценозом і дисбіозом;
*p*₂ - достовірність відмінності у II групі між нормоценозом і дисбіозом

Слід відмітити, що у пацієнток II групи при дисбіозі піхви зниження рівня S Ig A не було вірогідним порівняно з рівнем S Ig A при нормоценозі (*p*=0.343850) і було достовірно менше знижено порівняно із підгрупами I групи (*p*=0,016322) (табл.4.11).

У жінок з аеробним дисбіозом піхви спостерігалась тенденція до диспропорції кількості імуноглобулінів, у першу чергу, зменшення рівня S Ig A у цервікальному слизу. При аеробному і змішаному дисбіозі рівень S Ig A у цервікальному слизу достовірно зменшувався при паралельному збільшенні рівня IgM, який розглядається як маркер запалення, водночас

зростав рівень Ig G, що у першу чергу пов'язано зі збільшенням проникливості судин нижнього відділу геніталій внаслідок запального процесу. У пацієток з анаеробним дисбіозом при вірогідному зменшенні рівня S Ig A не спостерігалось підвищення Ig M, однак мало місце зростання рівня Ig G, що вочевидь, пов'язано зі змінами слизової піхви і процесами ексудації. Дані, що отримані нами, підтверджують наявність зв'язку дисфункції місцевого імунітету та різних ступенів дисбіозу піхви. У той же час нами не виявлено достовірних змін рівнів сироваткових імуноглобулінів А, М, G, що свідчить про відсутність загальної реакції гуморального імунітету на наявність дисбіотичних процесів у піхві. Отримані дані свідчать про необхідність проведення комплексних заходів, спрямованих на відновлення імунітету слизових нижнього відділу генітального тракту для покращення наслідків інтервенційних втручань при патології шийки матки в умовах порушення мікробіоти і папіломавірусного інфікування.

Матеріали розділу 4 відображені в публікаціях:

1. Голюк НЯ, Пирогова ВІ. Оцінювання ризику та частота патології шийки матки при ВПЛ-інфікуванні у користувачів гормональної контрацепції. *Здоров'є жінчини*. 2015; 5(101): 62-5.
2. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Гормональна контрацепція у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки і папіломавірусним інфікуванням – діагностичні і лікувальні аспекти. *Здоров'є жінчини*. 2013; 5 (81): 132-6.
3. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Перебіг фонових процесів ектоцервіксу на тлі застосування гормональної контрацепції. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011; 14 (3,ч.2): С.280
4. Голюк НЯ. Патологія шийки матки у жінок, що застосовують гормональну контрацепцію. Матеріали 1-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини», Львів, 4-8 квітня 2011:51-52.

5. РОЗДІЛ 5

КОЛЬПОСКОПІЧНА І ЦИТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК, КОРИСТУВАЧІВ ГОРМОНАЛЬНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ

Кольпоскопічне обстеження проводили за стандартною методикою. В оцінці кольпоскопових картин нами використовувалась Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів, запропонована Номенклатурним комітетом Міжнародної федерації з кольпоскопії і цервікальній патології (IFCPC) (Ріо-де-Жанейро, 2011) [126].

При проведенні розширеної кольпоскопії у пацієнок I групи адекватна кольпоскопічна картина виявлена у 25 (35,7 %) випадках, з них у 15 (60,0 %) з нормоценозом і 10 (40,0 %) – з дисбіозом. При нормальній кольпоскопічній картині виявлявся зрілий багатошаровий епітелій з чіткою межею між багатошаровим і циліндричним епітелієм, з них на тлі ВПЛ-інфікування при нормоценозі піхви (окрім 16 і 18 типу) у 6 (24,0 %) жінок; рубцева деформація шийки матки – у 12 (48,0 %), завершена зона трансформації (ЗТ) – у 4 (16,0 %), ектопія циліндричного епітелію шийки матки за наявності ВПЛ інфікування – у 3 (12,0 %).

Для аномальної кольпоскопічної картини, яка виявлена у 45 (64,3 %) жінок I групи, характерними були ускладнена ектопія циліндричного епітелію з ніжною мозаїкою і пунктуацією 15 (33,3 %); ендометріоз шийки матки 1 (2,2 %); лейкоплакія 5 (11,1 %), тонкий ацето-білий епітелій з нерівними нечіткими краями у межах зони трансформації 17 (37,8 %), ніжна пунктуація і мозаїка за межами зони трансформації 7 (15,6 %).

При ускладненій ектопії циліндричного епітелію шийки матки кольпоскопічно виявлявся циліндричний епітелій у різних поєднаннях із зоною трансформації у формі гроноподібних скупчень округлих або

довгастих сосочків яскраво-червоного кольору, які різнилися за площею поширення на піхвовій частині шийки матки. Кольпоскопічна картина у досліджуваних пацієнок з псевдоерозією шийки матки була представлена ектопією циліндричного епітелію у вигляді рівної дрібнозернистої поверхні з чіткою границею між багат шаровим плоским та циліндричним епітелієм та нормальною зоною трансформації. Ектопія циліндричного епітелію являла собою ділянку яскраво-рожевого кольору із зернистою, деколи складчастою поверхнею, з сосочкоподібними виростами («грона винограду»). Не зважаючи на те, що деякі автори на даний час не розглядають ектопію у молодих жінок як патологію шийки матки, ми розглядаємо рецидивуючу ектопію у жінок на тлі дисбіозу піхви як передумову для розвитку цервіцитів, а також як фон для персистенції ВПЛ та розвитку ЦН.

У пацієнок I групи з вихідними дисгормональними порушеннями відмічався чіткий рівний контур стику ектопованого призматичного і багат шарового плоского епітелію, щілевидне вічко, зустрічались півмісячні складки на передній і задній губі шийки матки, які були вкриті крупними сосочками.

Зона ектопії циліндричного епітелію реагувала на оцтову кислоту: сосочковий рельєф визначався чітко, сосочки на декілька секунд блідніли, по закінченню часу дії оцтової кислоти знову набували червоного кольору з менш чіткими контурами. Форма зовнішнього вічка в основному була щілевидною. Проба Шиллера негативна – при нанесенні на поверхню шийки матки розчину Люголя ектопія циліндричного епітелію не зафарбовувалася в коричневий колір.

Доброякісна зона трансформації або зона доброякісної метаплазії відмічалась у всіх обстежених пацієнок з ектопією циліндричного епітелію. Незакінчена зона трансформації мала вигляд червоної чи рожевої плями з бархатистим чи сосочковим рельєфом. При розширеній кольпоскопії під впливом оцтової кислоти на фоні кількох сплющених сосочків

циліндричного епітелію виявлялися білі або біло-рожеві плями спочатку без чітких контурів, а в процесі прогресування з чіткими контурами. Відмічалися великі вогнища метаплазованого епітелію різної форми у вигляді смужок або «язиків», «материків» на географічній карті.

На фоні вогнищ метаплазованого епітелію часто зберігалися вивідні протоки залоз, вистелених циліндричним або метаплазованим епітелієм. При обробці розчином Люголя незакінчена доброякісна зона трансформації слабо і нерівномірно зафарбовувалася («мармуровий малюнок»), що свідчило про нерівномірне накопичення невеликої кількості глікогену у вогнищах метаплазованого епітелію.

Епітелій при пробі Шиллера зафарбовувався більш рівномірно. Завершена зона трансформації відмічалась у 3,5 % пацієток. В багатьох випадках ектопія була поєднана з іншими кольпоскопічними картинами, такими як запалення, лейкоплакія, ацетобілий епітелій, йод-негативні зони, особливо, що відмічалось на фоні інфікування вірусом папіломи людини.

Аномальна кольпоскопічна картина з'являлась по периферії ектопії циліндричного епітелію (на межі циліндричного епітелію та багатошарового плоского епітелію), в зоні трансформації, у вигляді ділянок лейкоплакії, ацетобілого епітелію, йод-негативної зони. При проведенні розширеної кольпоскопії у 40 (62,5 %) жінок II групи була виявлена адекватна кольпоскопічна картина: завершена зона трансформації (ЗТ) 11 (27,5 %); незавершена зона трансформації 6 (15,0 %), рубцева деформація шийки матки 4 (10,0 %), ектопія циліндричного епітелію 10 (25,0 %), наботові залози 9 (22,5 %). У 24 (37,5 %) випадках аномальної кольпоскопічної картини візуалізувався тонкий ацето-білий епітелій, ускладнена ектопія циліндричного епітелію шийки матки, відсутність візуалізації перехідної зони мала місце у 7 (29,2 %). Запальні зміни у 15 (21,4 %) жінок I групи і 7 (10,9 %) – II групи утруднювали трактування кольпоскопічних картин, після

видалення вагінальних виділень візуалізувались розширені капіляри, ерозований ектропіон, гіперемія і набряк епітелію шийки матки.

Для кольпоскопічної картини при цервіцитах характерними були наявність дифузно гіперемованих ділянок слизової оболонки округлої форми, «фолікулярна ерозія» у жінок з хламідійним інфікуванням (8 випадків у I групі, 2 – у II групі), різного розміру гіперемовані ділянки з кільцеподібно розширеними судинами (7 випадків трихомонадної інфекції у I групі, 2 – у II групі).

У 37 (74, %) ВПЛ-інфікованих жінок I групі і 12 (54,6 %) – II групі при проведенні тесту Шилера виявляли мозаїкоподібну пунктацію, що проявлялося нерівномірним поглинанням розчину Люголя білуватим епітелієм і є специфічною для папіломавірусної інфекції кольпоскопічною ознакою.



Рис. 5.1. Пацієнтка П., 35 р. Ектопія циліндричного епітелію шийки матки на тлі аеробного дисбіозу. ВПЛ (-).

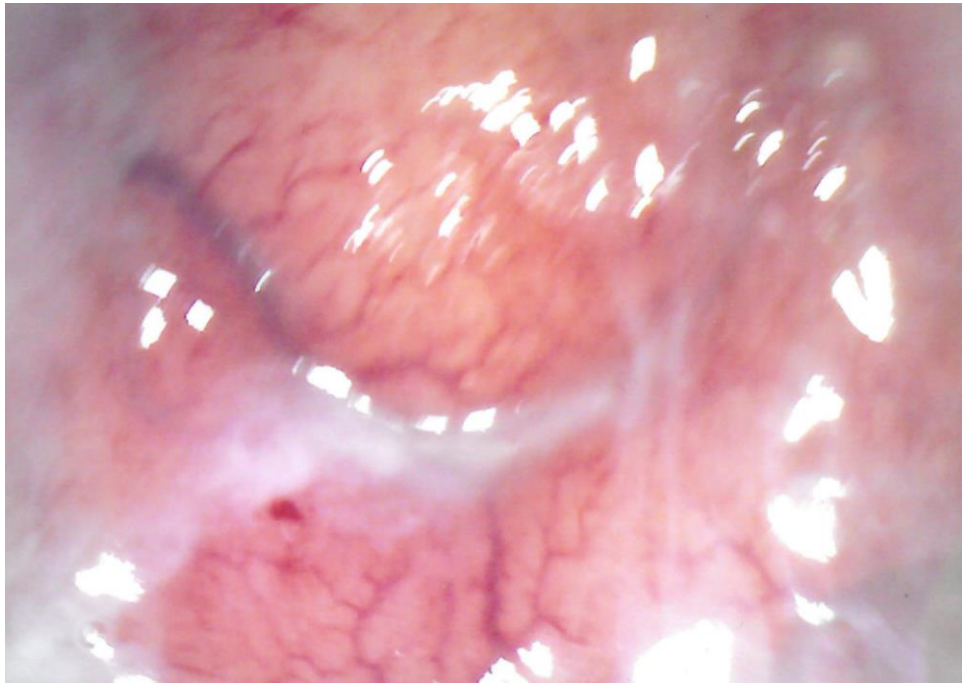


Рис. 5.2. Ектопія циліндричного епітелію ш/м на тлі інфікування ВПЛ 16, 31 тип (вірусне навантаження 3,17 lg ВПЛ на 10^5 клітин)

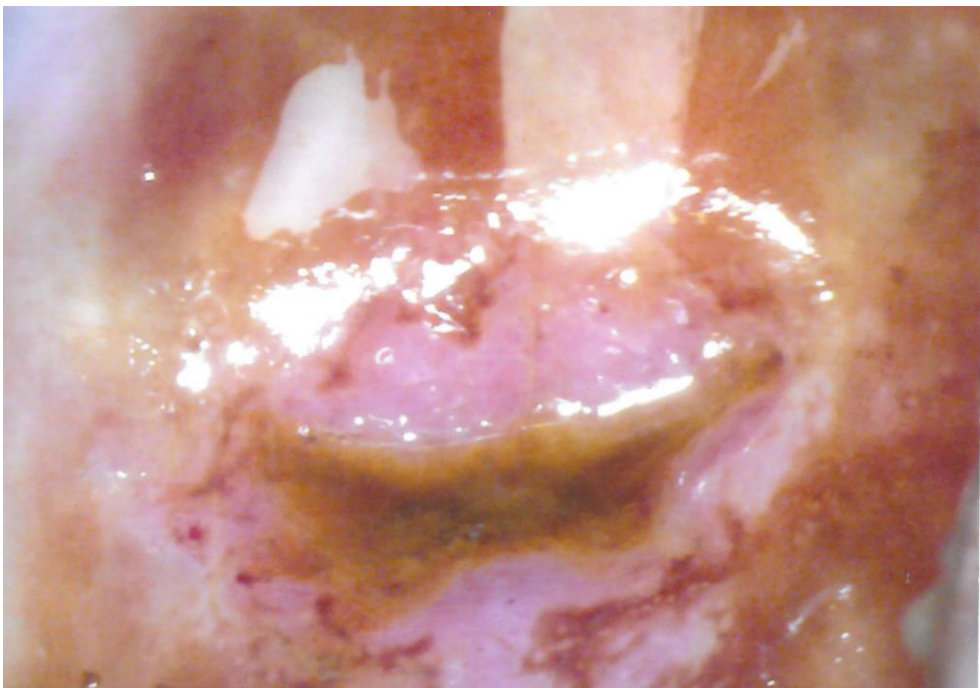


Рис.5.3. Пацієнтка П., 39 р. CIN I на тлі інфікування ВПЛ 16, 18 (вірусне навантаження 3,9 lg ВПЛ на 10^5 клітин)

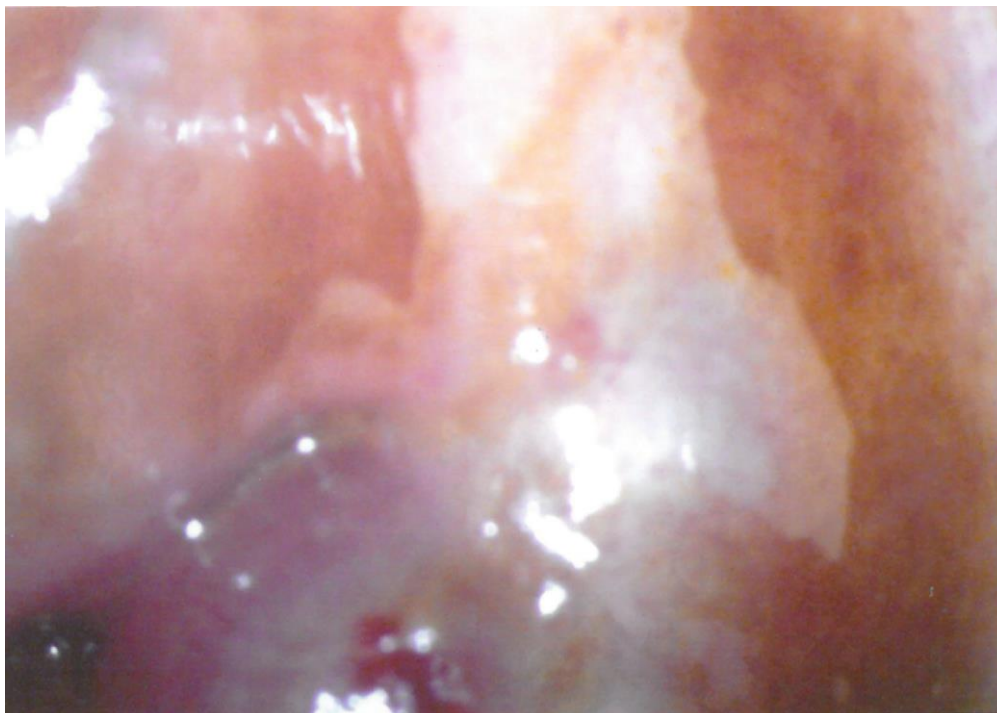


Рис.5.4. Пацієнтка Г., 35 р. CIN I. Ретенц. кісти. ВПЛ 56 тип.
Проба Шилера.

5.2. Цитологічна характеристика стану шийки матки у жінок, користувачів гормональних оральних контрацептивів

Оцінка результатів проводилася з використанням класифікації за Папаніколау і співставлення їх з Термінологічною системою Бетесда.

Нормальна цитологічна картина (I тип за Папаніколау і NIL за системою Bethesda) мала місце у 7 (17,5 %) жінок IA підгрупи і 10 (33,3 %) – II B підгрупи при 33 (51,6 %) випадках у II групі ($P=0,0281$ і $P_2=0,155$ відповідно) (табл.5.1). У 28 (40,0 %) жінок I групи та у 20 (31,3%) – II групи при цитологічній діагностиці виявлені зміни, характерні для Па класу за Папаніколау та ASCUS за системою Бетесда (табл.5.1), хоча відмінності між групами були невірні ($P=0,2703$). В цитограмах даного класу відмічалась наявність великої кількості клітин запального інфільтрату, клітини з

ознаками дегенеративних змін, ступінь вираженості яких обумовлена інтенсивністю запальної реакції. Про дистрофію свідчили вакуолізація цитоплазми, фокальний або тотальний цитоліз, каріопікноз, каріорексис, каріолізис, збільшення розмірів клітин та ядер, порушення структури хроматину (розрихленість, мозаїчність, набухання, стертість рисунка).

У цитологічних препаратах 21 (30,0%) пацієток I групи і 11 (17,2 %) – II групи виявлялися клітини циліндричного епітелію з дещо гіпертрофованими овальної форми ядрами, в переважній більшості нормохромними, іноді зустрічалися гіперхромні ядра з рівномірною структурою хроматину, та різної інтенсивності скупчення лейкоцитів (клас II б за Папаніколау і Low-grade SIL за системою Bethesda) (табл.5.1). Клітини циліндричного епітелію розміщувалися у вигляді «стрічок» або «бджолиних стільників». Також відмічались цитограми з наявністю клітин циліндричного епітелію, які формують залозистоподібні структури. Ядра в таких клітинах були дещо збільшені, розміщувалися ексцентрично, з наявністю окремих гіпертрофованих ядерць і однорідним хроматином. Метаплазовані клітини характеризувалися більш щільною цитоплазмою з ядрами округлої форми, що розташовані в центрі клітини, в цитограмах розміщувалися розрізнено або групами. У випадках наявності вираженого нейтрофільозу, цитоплазма метаплазованих клітин мала фокуси лізису, стоншувалась з втратою чіткості її контурів.

У 43 (86,0 %) випадках в цитограмах I групи і 10 (45,5 %) – II групи в цитологічних препаратах зустрічались клітини з характерними проявами ураження вірусом папіломи людини – клітини з частковим лізисом цитоплазми перинуклеарної зони (койлоцити) різних розмірів, збільшеним ядрами, нерівною, складчастою мембраною, гіперхромією ядер, розмитою структурою хроматину.

Таблиця 5.1

Порівняльна класифікація мазків за Папаніколау та системою Bethesda

Класифікації		Клінічні групи і підгрупи			
Класи за Папа-ніколау	Bethesda	І група (n=70)		ІІ група (n=64)	Контроль (n=25)
		ІА підгрупа (n=40)	ІВ підгрупа (n=30)		
		абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
І (норма)	NIL	7 (17,5 %) <i>P₃<0,0001</i>	10 (33,3%) <i>P=0,2321</i> <i>P₄=0,0001</i>	33 (51,6%) <i>P₁=0,0281</i> <i>P₂=0,155</i> <i>P₅<0,0001</i>	24 (96,0%)
ІІ а	ASCUS	16 (40,0%) <i>P₃<0,05</i>	12 (40,0%) <i>P>0,05</i> <i>P₄<0,05</i>	20 (31,3%) <i>P₁=0,2993</i> <i>P₂=0,3163</i> <i>P₅<0,05</i>	1(4,0%)
ІІ б	Low-grade SIL	14 (35,0%) *	7 (23,3%) <i>P=0,2816</i>	11 (17,2 %) * <i>P₁=0,1589</i> <i>P₂=0,3856</i>	-
ІІІ а	Low-grade SIL	3 (7,5%)	1 (3,3%) <i>P>0,05</i>	-	-

Примітка: P - достовірність відмінностей між ІА і ІВ підгрупами

P₁ - достовірність відмінностей між ІА підгрупою і ІІ групоюP₂ - достовірність відмінностей між ІВ підгрупою і ІІ групоюP₃ - достовірність відмінностей між ІА підгрупою і контролемP₄ - достовірність відмінностей між ІВ підгрупою і контролемP₅ - достовірність відмінностей між ІІ групою і контролем

* - запалення +койлоцити

Крім цього, зустрічались двоядерні клітини із зоною просвітлення навколо ядра і без виражених дегенеративних змін цитоплазми. В зразках

цитологічних препаратів з наявністю прямих цитоморфологічних ознак ураження клітин ВПЛ спостерігали крупніші клітини з нерівномірним забарвленням цитоплазми.

У 3 (7,5%) жінок ІА підгрупи і 1 (3,3 %) – ІВ підгрупи при відсутності подібних змін у ІІ групі виявлено ознаки CIN I (клас IIIa за Папаніколау і Low-grade SIL за системою Бетесда). Цим пацієнткам після розширеної кольпоскопії проводилась біопсія шийки матки з використанням конхотому. Результати гістологічних досліджень біоптатів шийки матки трактувались згідно гістологічної класифікації пухлин жіночих статевих органів. Гістологічне дослідження біоптатів шийки матки у всіх випадках підтвердило наявність CIN I. Таким чином, кольпоскопічні і цитологічні дослідження засвідчили значну частоту запальних змін, ознак папіломавірусного ураження та CIN I у жінок І А підгрупи, які впродовж 3 – 5 років використовують гормональні оральні контрацептиви.

На нашу думку, це зумовлено рядом причин: відсутність належного обстеження перед початком використання КОК з огляду на Медичні критерії прийнятності, відсутність диспансерних і профілактичних оглядів з проведенням кольпо-цитологічного обстеження згідно існуючих рекомендації, відсутністю використання бар'єрних методів контрацепції при невпорядкованому способі статевого життя.

Висока частота запальних і диспластичних змін шийки матки у жінок, які впродовж 3 – 5 років використовують КОК, вказує на недостатній ефект загальновідомих лікувально-профілактичних заходів та вимагає удосконалення існуючих підходів до профілактики та лікування патології шийки матки при застосуванні КОК, особливо впродовж тривалого часу.

Матеріали розділу 5 відображені в публікаціях:

1. Пирогова ВІ, Голюк НЯ, Вереснюк НС. Стратегія і тактика при герпесвірусних ураженнях органів репродуктивної системи. Здоров'є женщины. 2012; 5 (71): 69-73.

2. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Гормональна контрацепція у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки і папіломавірусним інфікуванням – діагностичні і лікувальні аспекти. *Здоровье женщины*. 2013; 5 (81): 132-6.
3. Голюк НЯ, Пирогова ВІ. Оцінювання ризику та частота патології шийки матки при ВПЛ-інфікуванні у користувачів гормональної контрацепції. *Здоровье женщины*. 2015; 5(101): 62-5.
4. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Перебіг фонових процесів ектоцервіксу на тлі застосування гормональної контрацепції. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011; 14 (3,ч.2): С.280
5. Голюк НЯ. Патологія шийки матки у жінок, що застосовують гормональну контрацепцію. Матеріали 1-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини», Львів, 4-8 квітня 2011:51-52.

РОЗДІЛ 6

РОЗРОБКА І ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ЗАСАД ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ В УМОВАХ ВПЛ- ІНФІКУВАННЯ І ДИСБІОЗІВ ПІХВИ У ЖІНОК, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ГОРМОНАЛЬНУ ОРАЛЬНУ КОНТРАЦЕПЦІЮ

На основні даних, що свідчать про значну поширеність патології шийки матки, дисбіотичних процесів піхви та інфікування ВПЛ і іншими збудниками, що передаються статевим шляхом у жінок, користувачів КОК, нами була запропонована диференційована лікувальна тактика.

Метою лікувальних заходів у пацієнок з патологією шийки матки та CIN I, які використовують або планують застосування КОК, були зменшення впливу модифікованих чинників ризику розвитку патологічного процесу шийки матки, усунення порушень стану мікробіоти піхви, збільшення частоти елімінації ВПЛ до проведення інвазивних втручань на шийці матки або зменшення необхідності їх застосування. Критеріями ефективності запропонованого лікувального комплексу вважали відновлення нормоценозу піхви; нормалізацію кольпоскопічної і цитологічної характеристики стану шийки матки; зменшення частоти інфікування ВПЛ та вірусного навантаження онкогенними типами; позитивну клінічну динаміку стану шийки матки.

Діагностична частина запропонованого комплексу передбачала визначення рН піхви, огляд шийки матки в дзеркалах, забір матеріалу з шийки матки для цитологічного дослідження, забір матеріалу для визначення стану мікробіоти піхви та інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом (трихомонад, хламідій, вірусу простого герпесу, вірусу папіломи людини з типуванням і визначенням вірусного навантаження ВПЛ),

кольпоскопічне дослідження з подальшим диференційованим застосуванням топічної і системної терапії в залежності від отриманих результатів.

Пацієнтки з виявленим ВПЛ інфікуванням і патологією шийки матки для оцінки ефективності розроблених лікувальних заходів були рандомізовані на клінічні групи і підгрупи на основі тривалості застосування КОК. I-Л групу склали 50 жінок, які на момент включення у дослідження приймали монофазні КОК протягом 1-5 років: пацієнтки I-АЛ підгрупи (32 пацієнтки) приймали КОК 3 – 5 років, пацієнтки I-ВЛ підгрупи (18 жінок) приймали аналогічні низькодозовані КОК протягом 1 - 2 років. У II-Л групу увійшли 22 пацієнтки, у яких застосування КОК передбачалось після проведеного курсу лікування.

Лікувальний комплекс передбачав проведення диференційованої антибактеріальної, протівірусної, імуномодуючої та пробіотичної терапії.

Антибактеріальна терапія ІПСШ базувалась на застосуванні антибіотика системної дії азитроміцину. Азитроміцин характеризується здатністю накопичуватися у тканинах статевих органів, має широкий спектр протимікробної активності, при цьому він додатково транспортується у вогнище запалення макрофагами і поліморфноядерними лейкоцитами. Антибактеріальний бактерицидний ефект азитроміцину ґрунтується на пригніченні РНК-залежного синтезу білків у чутливих мікроорганізмів. Надзвичайно важливо, що азитроміцин не інгібує цитохром Р-450 і не впливає на метаболізм інших препаратів в печінці, що дозволяє призначати його одночасно з іншими медикаментозними середниками. При цьому концентрація азитроміцину, яка виявляється у тканинах після прийому 1 г препарату, за даними фармакокінетичних досліджень, перевищує через 7 і 14 діб МПК у 13,6 рази, що взято за основу різних схем лікування уrogenітального хламідіозу.

Азитроміцин призначався за наступною схемою: один грам одноразово в перший день, на другий і третій день по 0,5 грам, з четвертого по сьомий

день по 0,25 грама, на курс лікування 3 г. З метою попередження розвитку кандидозних ускладнень антибактеріальної терапії на сьомий день пацієнтки отримували однократно перорально 150 мг флуконазолу.

Імуномодулююча терапія включала вітчизняний препарат рослинного походження з вираженими імунокоригуючими і антиоксидантними властивостями та прямою противірусною дією Протефлазид, який є рідким спиртовим екстрактом, містить флавоноїди глікозидів диких злакових рослин (*Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L.). Основні діючі речовини протефлазиду – флавоноїди подібні до кверцетину, від якого різняться ступенем глікозилування, місцем приєднання вуглеводних залишків, конфігурацією глікозидних зв'язків, що зумовлює високу антивірусну активність, виявляє імунокоригуючий ефект, апоптоз-модулюючу дію та антиоксидантну активність. Пряма противірусна дія протефлазиду реалізується через інгібіцію вірус-специфічних ферментів тимідин-кінази та ДНК-полімерази у інфікованих вірусом клітинах, що сприяє зниженню або повному блокуванню реплікації вірусів [4]. Протефлазид виявляє апоптозомодулюючу дію, завдяки чому прискорюється апоптоз вірус-інфікованих клітин та їх елімінація з організму при паралельній активізації репаративно-регенеративних процесів. Препарат має антиоксидантну активність, оскільки запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів і тим самим інгібує перебіг вільнорадикальних процесів. Імунокоригуючий ефект протефлазиду ґрунтується на збільшенні продукції ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня. Особливо важливо, що за умови довгострокового щоденного вживання препарату не виникає рефрактерності імунної системи (не спостерігається пригнічення активності α - та γ -інтерферонів). Протефлазид призначали по 5 крапель тричі на добу перорально протягом першого тижня, потім - по 10 крапель тричі на добу перорально протягом другого тижня лікування через одну годину після їжі.

Паралельно проводилось топічна терапія з використання супозиторіїв з протекфлазидом один раз на добу на ніч ректально протягом 14 днів.

Пацієнткам зі змішаним інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ (вірус простого герпесу, хламідіоз, мікоплазмоз) призначали препарат Тілорон за схемою в перші дві доби по 125 мг/добу, потім через 48 годин по 125 мг/добу з курсовою дозою 2,5 г.

Особливістю тілорону як індуктора інтерферону є здатність викликати тривалу циркуляцію в крові терапевтичних доз ІФН, які запобігають інфікуванню незаражених клітин і створюють бар'єрний антивірусний стан, пригнічують синтез вірус-специфічних білків і внутрішньоклітинне розмноження ВПЛ.

Для топічної терапії дисбіотичних процесів піхви був обраний комбінований препарат, 1 вагінальна таблетка якого містить орнідазолу 500 мг, неоміцину сульфату 100 мг, міконазолу нітрату 100 мг, преднізолону 3 мг. Препарат призначався на ніч по 1 вагінальній таблетці протягом 14 днів. Механізм дії орнідазолу пов'язаний із порушенням структури ДНК у чутливих до нього мікроорганізмів. Орнідазол активний щодо *Trichomonas vaginalis*, деяких анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides* та *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.* та анаеробних коків. Міконазол, протигрибковий препарат, призначений для місцевого лікування вульвовагінальних кандидозів. Антибіотик неоміцин належить до групи аміноглікозидів, які мають високу активність щодо грамнегативних, а також є ефективними щодо грампозитивних бактерій. Преднізолон гальмує секрецію та вивільнення медіаторів запалення та проліферативні процеси при запальних захворюваннях та знижує ймовірність утворення рубців.

Враховуючи поширеність дисбіотичних процесів у користувачів КОК в комплекс лікування включали комплексний пероральний пробіотичний препарат Пробізіс Феміна, дія якого спрямована на терапію і профілактику порушень мікробіоти піхви 1 капсула якого містить *Lactobacillus acidophilus*

$2,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus rhamnosus* $2,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus casei* $1,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus reuteri* $2,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus plantarum* $1,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus fermentum* $1,0 \times 10^9$ КУО; *Bifidobacterium bifidum* $1,0 \times 10^9$ КУО і пребіотичне середовище лактозу. Препарат призначався по 1 капсулі двічі на добу протягом трьох тижнів.

Перший контрольний огляд (кольпоскопія, цитологічне дослідження, обстеження на ЗПСШ і ВПЛ з визначенням вірусного навантаження) проводили в обох групах після менструації, що відбулась після завершення терапії, тестування на ВПЛ здійснювали в динаміці спостереження через 6 і 12 місяців. Якщо до лікування основними скаргами 23 (71,8 %) пацієнок I-АЛ підгрупи і 7 (38,9 %) – I-ВЛ підгрупи були печія, свербіж у ділянці зовнішніх статевих органів, виділення з піхви, у частини з них (8–34,8 % і 4 – 22,2% відповідно) з неприємним «амінним» запахом, то після завершення лікування (перший контрольний огляд) не виявляли жодних скарг 15 (65,2 %) пацієнок I-АЛ підгрупи і 5 (71,4 %) I-ВЛ підгрупи. Неспецифічні ознаки кольпіту (гіперемія слизової піхви, патологічні виділення) до лікування мали місце у 14 (43,8 %) жінок I-АЛ підгрупи і 2 (28,6 %) – I-ВЛ підгрупи, які при першому контрольному огляді не виявлялись. Серед 18 жінок II-Л групи скарги на печію, свербіж у ділянці зовнішніх статевих органів, надмірні виділення з піхви виказували 8 (44,4 %) жінок, прояви кольпіту мали місце у 3 (16,7 %) випадках. Після проведеного лікування скарги на печію залишились у однієї (5,5 %) пацієнтки, прояви кольпіту не виявлялись, тобто первинна суб'єктивна оцінка ефективності запропонованого лікувального комплексу склала в I-АЛ підгрупі (тривалість використання КОК 3-5 років) 65,2 %, у I-ВЛ підгрупі – 71,4 % (в середньому по ІЛ групі $68,3 \pm 3,1$ % при 94,5 % у II-Л групі ($p=0,0016$)).

Дані зміни закономірно супроводжувались змінами цитологічної картини мазків епітелію шийки матки (табл.6.1).

Таблиця 6.1

Результати цитологічного дослідження мазків епітелію шийки матки за Папаніколау та системою Bethesda у пацієток ІЛ і ІІЛ груп до і після лікування

Класифікації		Клінічні групи і підгрупи					
		І Л група (n=50)				ІІ Л група (n=22)	
Папа-ніко-лау	Bethesda	І АЛ підгрупа (n=32)		І ВЛ підгрупа (n=18)		До лікуван-ня	Після лікуван-ня
		До	Після	До	Після		
		абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)		
I	NIL	5 (15,6%)	17 (53,1%) <i>P=0,0443</i>	5 (27,8%)	12 (77,7%) <i>P₁=0,026</i>	9 (40,9 %)	20 (90,9%) <i>P₂=0,0072</i>
Па	ASCUS	16 (50,0%)	6 (18,8%) <i>P=0,0755</i>	5 (27,8%)	2 (11,1%) <i>P₁=0,333</i>	7 (31,8 %)	2 (9,1 %) <i>P₂=0,2551</i>
Пб	Low-grade SIL	8 (25,0%)	7 (21,9%) <i>P=0,447</i>	7 (38,9%)	4 (22,2%) <i>P₁=0,296</i>	6 (27,3 %)	-
Ша	Low-grade SIL	3 (9,4%)	2 (6,3%) <i>P=0,461</i>	1 (5,5%)	-	-	-

Примітка:

P - відмінність між показниками ІАЛ підгрупи до та після лікування

P₁ - відмінність між показниками І ВЛ підгрупи до та після лікування

P₂ - відмінність між показниками ІІ групи до і після лікування

За даними цитологічного обстеження у всіх пацієток ІАЛ, ІВЛ і ІІ групи відмічено достовірне збільшення кількості мазків І типу (NIL за системою Бетесда) (табл. 6.1), зменшення частки мазків запального типу у всіх сформованих групах, що однак не було статистично вірогідно (табл.6.1).

Водночас у пацієток ІАЛ підгрупи у 2 (6,3%) з 3 (9,4%) жінок цитологічна картина відповідала класу Ша (Low-grade SIL), що вимагало після завершення консервативної терапії проведення інвазивних втручань.

У середньому позитивні зміни за даними цитологічного обстеження у ІАЛ підгрупі склали $+18,73 \pm 15,6$ проти $+45,65 \pm 29,3$ ($p=0,027$) у ІВЛ підгрупі і проти $+57,6 \pm 28,3$ у ІІЛ групі ($p=0,0025$ відносно ІАЛ підгрупи; $p=0,2293$ відносно ІВЛ підгрупи). Таким чином, за даними цитологічного дослідження ефективність лікувального комплексу була найвищою у пацієток, які отримували терапію до застосування КОК і найменш ефективною у жінок з тривалістю застосування КОК від 3 до 5 років.

Враховуючи коканцрогенні властивості поєднання інфікування ВПЛ з іншими збудниками, що передаються статевим шляхом, ретельно оцінювалась ефективність елімінації супутніх ЗПСШ після завершення терапії (рис. 6.1.)

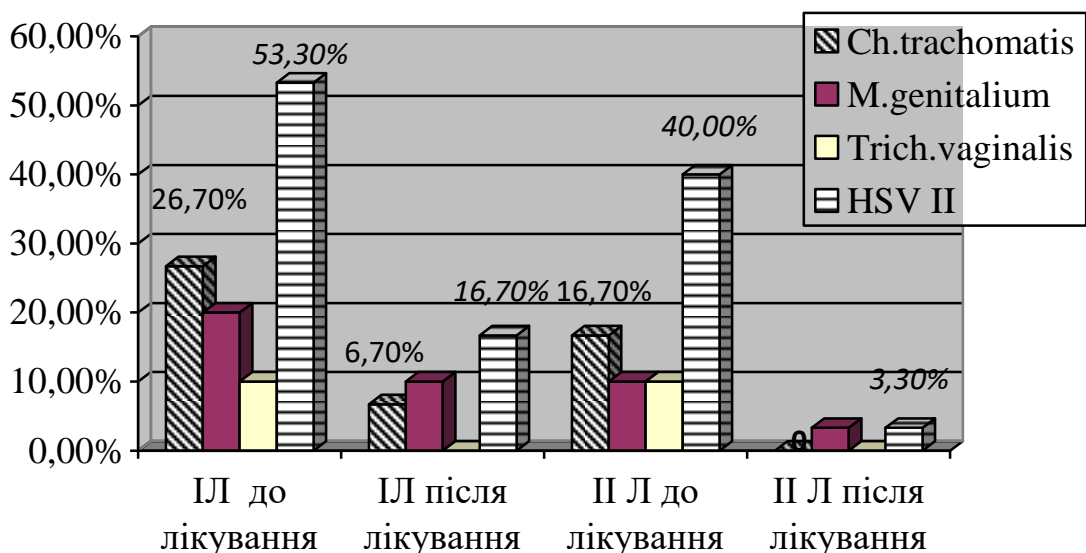


Рис.6.1. Ефективність елімінації збудників, що передаються статевим шляхом, у жінок ІЛ і ІІЛ груп

Отримані дані свідчать, що у пацієток, які на тлі продовження прийому КОК отримують санаційну терапію для видалення збудників, що передаються статевим шляхом, ефективність елімінації збудників є у 3,2 рази нижчою, ніж при аналогічних умовах у жінок, які отримували лікування до початку застосування гормональних оральних контрацептивів, що може бути пов'язане як з більшою тривалістю інфікування, так і недостатністю одного

курсу лікування для усунення внутрішньоклітинних збудників. Повна елімінація була досягнута тільки по відношенню *Trich.vaginalis* в обох групах.

Особлива увага приділялась оцінці елімінації вірусу папіломи людини, як основного чинника розвитку злоякісної трансформації слизової шийки матки в умовах поєданого впливу дисбіотичних процесів, вірусно-бактеріального інфікування та впливу гормональних контрацептивів (рис.6.2).

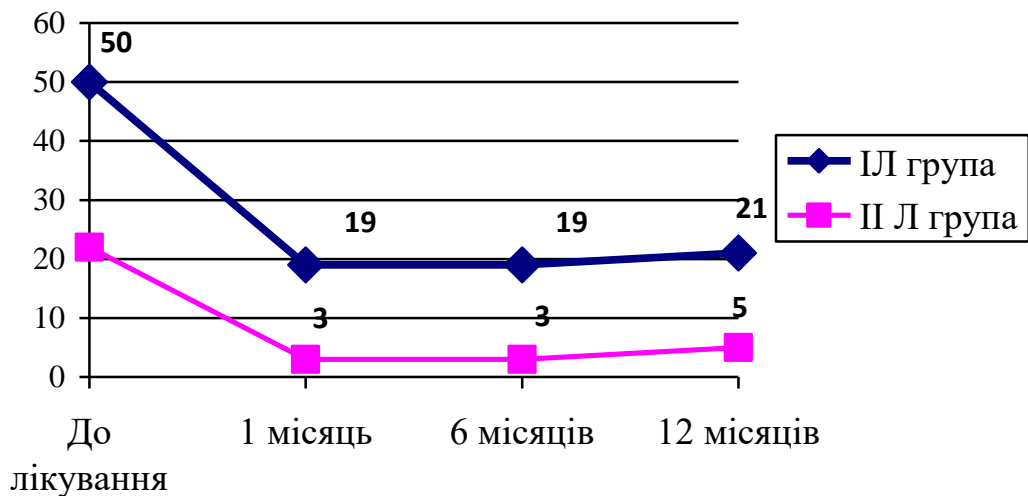


Рис.6.2. Оцінка частоти виявлення вірусу папіломи людини в динаміці спостереження залежно від тривалості застосування КОК (абс. ч.)

Аналіз отриманих даних показав, що проведення терапії з використанням препарату, що має пряму противірусну дію і імуномодулюючий ефект (рідкий спиртовий екстракт що містить флавоноїди глікозидів диких злакових рослин (*Deschampsia caespitosa L.*, *Calamagrostis epigeios L.*) і тілорону, якому притаманна властивість забезпечити тривалу циркуляцію в крові терапевтичних доз ІФН, дає можливість отримати пролонгований ефект в плані попередження поновлення реплікації вірусу, створити умови для попередження повторного інфікування в умовах застосування комбінованих оральних контрацептивів (рис.6.2).

Найкращі результати отримані у пацієток II Л групи – при першому контрольному обстеженні тільки у 3 (13,6 %) випадках виявлено ВПЛ в матеріалах з цервікального каналу, тоді як у I Л групі в аналогічні терміни виявлення ВПЛ продовжувало мати місце у 19 (38,0 %) з 50 пацієток ($p=0,1813$) (рис.6.2).

Обстеження на наявність ВПЛ в динаміці спостереження через 6 і 12 місяців засвідчило, що віддалений ефект знаходиться у залежності не тільки від масивності інфікування ВПЛ (один або більше типів ВПЛ у однієї пацієтки), але й від тривалості застосування КОК та наявності супутніх генітальних інфекцій. Через 6 місяців після лікування ВПЛ різних типів не були виявлені у 3 (13,6 %) пацієток III групи і у 5 (22,7%), при цьому у II групі в динаміці спостереження через 6 місяців зафіксовано плато виділення ВПЛ (19 - 38,6%) зі зростанням частоти виявлення різних типів ВПЛ до 21 (42,0 %) випадку (рис.6.2).

Отже, ми вважаємо, що використання в комплексі терапії препаратів, що виявляють не тільки пряму противірусну активність (протекфлазид), але й індукторів продукції ендogenousного інтерферону (тілорон) дає більш значимий позитивний ефект у жінок з відсутністю або невеликим терміном використання КОК (не більше 2 років), ніж проведення терапії на фоні тривалого застосування КОК.

Ще більш показовою виявилась динаміка зниження вірусного навантаження ВПЛ при застосуванні лікувального комплексу на фоні прийому КОК і при його відсутності (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Динаміка вірусного навантаження ВПЛ у жінок ІЛ і ІЛІ групи після лікування

Вірусне навантаження	Клінічні групи і підгрупи					
	ІЛ (n=50)				ІЛІ (n=22)	
	ІАЛ (n=32)		ІВЛ (n=18)			
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %
Менше $3 \lg \times 10^5$	6 (18,8%)	9 (28,1%)	6 (33,3%)	2 (11,1%)	15 (68,2%)	3 (13,6%)
Від $3 \text{ до } 5 \lg \times 10^5$	16 (50,0%)	4 (12,5%)	9 (50,0%)	1 (5,5%)	3 (13,6%)	-
Більше $5 \lg \times 10^5$	10 (31,2%)	3 (9,4%)	3 (16,7%)	-	4 (18,2%)	-

Примітка: p_1 - відмінність між показниками І групи до та після лікування

p_2 - відмінність між показниками ІІ групи до та після лікування

Зменшення вірусного навантаження ВПЛ було відмічено у всіх досліджуваних групах, однак у ІАЛ підгрупі позитивний ефект лікування склав $+22,9 \pm 9,8$, тоді як у ІВЛ підгрупі мало місце значно більш виражене зменшення вірусного навантаження – $+49,9 \pm 22,2$ ($p=0,0294$ між підгрупами ІАЛ і ІВЛ), однак найбільш значимий позитивний ефект відмічений у ІЛІ групі – $+74,3 \pm 13,1$ ($p<0,0001$ між ІАЛ підгрупою і ІЛІ групою, $p=0,0569$ між ІВЛ підгрупою і ІЛІ групою). У 3 (16,7%) жінок ІАЛ групи і після лікування мало місце клінічно значиме вірусне навантаження, що корелювало з даними цитологічного дослідження, оскільки у цих пацієнток після лікування

цитологія відповідала Low-grade SIL за системою Бетесда і III за Папаніколау.

Динаміка перебігу захворювань шийки матки після проведення комплексної диференційованої терапії, спрямованої на усунення дисбіотичних процесів нижніх відділів генітального тракту, елімінацію ВПЛ та інших вірусно-бактеріальних асоціантів, засвідчила, що отримана лабораторна і цитологічна ефективність лікувальних заходів корелює з клінічним перебігом патології ($r = 0,784$, $p < 0,05$) (рис.6.3).

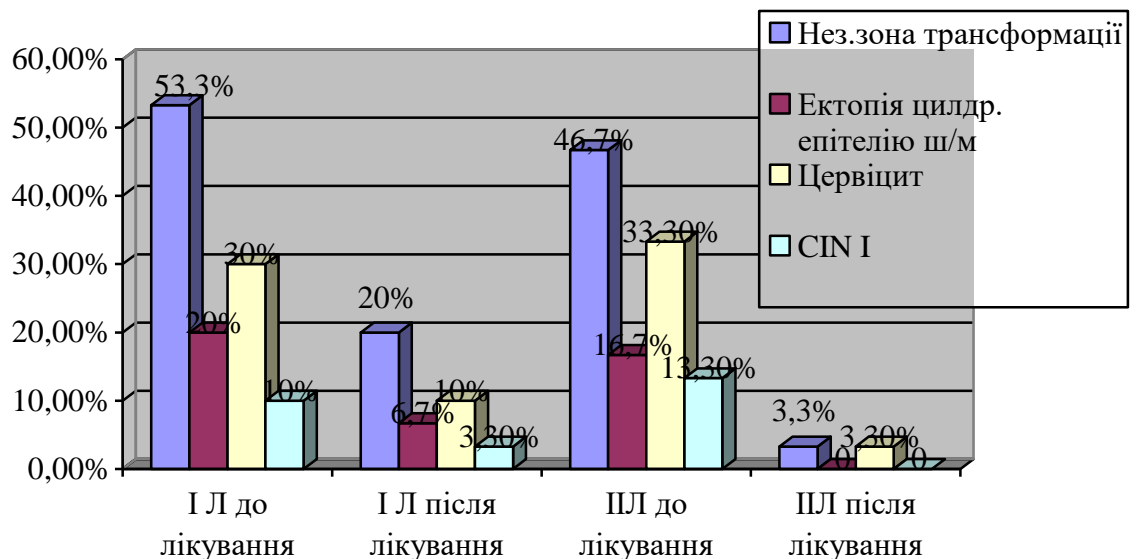


Рис.6.3. Патологія шийки матки у жінок I і II груп в динаміці спостереження і лікування

За змінами цитологічної картини ефективність запропонованого діагностично-лікувального комплексу у IЛ групі склала 58,7% при 85,9% у II Л групі ($p=0,0196$), за елімінацією ВПЛ ефективність склала у IIЛ групі 86,4% при 62,0% у IЛ групі ($p=0,0337$), за ефективністю терапії ЗПСШ – 93,4% при 76,6% відповідно ($p=0,036$), за динамікою зниження вірусного навантаження ВПЛ – 79,2% при 96,7% відповідно ($p=0,0343$).

В середньому клініко-лабораторна ефективність диференційованих лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ та дисбіотичними процесами піхви на тлі тривалого прийому КОК (ІЛ група) склала $69,1 \pm 8,8 \%$ при $90,6 \pm 4,5 \%$ (ІІ Л група) у жінок, які не приймали КОК в період лікування ($p=0,0399$).

Отримані результати застосування запропонованих діагностично-лікувальних заходів у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, дисбіотичними процесами піхви і інфікуванням ЗПСШ і ВПЛ, які тривалий час використовують гормональну оральну контрацепцію і які не застосовували КОК, свідчать про необхідність виявлення і лікування патології шийки матки до початку прийому КОК, і налагодження динамічного спостереження за цією когортою

Матеріали розділу 6 відображені в публікаціях:

1. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Голюк НЯ. Ефективність використання препарату Неотризол у комплексному лікуванні змішаних фонових уражень шийки матки. *Здоровье женщины*. 2011; 6 (62): С.116 – 8.
2. Пирогова ВІ, Голюк НЯ, Вереснюк НС. Стратегія і тактика при герпесвірусних ураженнях органів репродуктивної системи. *Здоровье женщины*. 2012; 5 (71): 69-73.
3. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Гормональна контрацепція у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки і папіломавірусним інфікуванням – діагностичні і лікувальні аспекти. *Здоровье женщины*. 2013; 5 (81): 132-6.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гормональні оральні контрацептиви – найбільш часто використовуваний в світі метод контрацепції і гормонотерапії (Корхов В.В., 2009; Прожерина Ю., Широкова И., 2016). Отримуються все новіші дані щодо позитивних властивостей КОК: зниження ризику раку яєчників, ендометрія, товстої кишки, запальних захворювань органів малого тазу і ектопічної вагітності тощо (Ульрих Е.А., Кутушева Г.Ф., Урманчєєва А.Ф., 2009; Armstrong С., 2010). Сьогодні гормональна контрацепція зберігає життя: застосування жінкою гормональних контрацептивів протягом 3 років знижує материнську смертність на 25—30%, а дитячу смертність на 40% (Navrilesky L.J. et al., 2013; Konovalov V.A., Kuznetsova I.V., 2014).

Все більше жінок в Україні використовують КОК як з метою планування сім'ї, так і в зв'язку з різною гінекологічною патологією, тому визначення взаємозв'язку між використанням КОК, інфікуванням вірусом папіломи людини, порушеннями мікробіоти статевих органів є надзвичайно важливим для розробки превентивних заходів щодо розвитку патології шийки матки та зменшення ризику раку шийки матки (Скурятіна Н.Г., 2016). Незважаючи на впровадження протягом останніх років нових методів діагностики і лікування, патологія шийки матки продовжує займати одне з перших місць у структурі гінекологічної захворюваності (Адрєєва Е.Н., Григорян О.Р., Ужегова Ж., 2006; Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M., 2005; Брагіна М., 2010).

Характерними особливостями патології шийки є можливість її виникнення в будь-якому віці, тривалий перебіг, певна стадійність і взаємозв'язок з цитологічною картиною, при цьому розвиток патологічних процесів даної локалізації може бути зумовлений вірусною і бактеріальною інфекцією, порушеннями гормонального балансу, зміною біоценозу та локального імунітету статевих шляхів, травмами, розривами тощо

(Анкирская А.С., Муравьева В.В., 2008; Бойко И.В., Абрамовских О.С., Ахматова А.Н., 2008; Демченко Т.В. і співавт., 2009; Єгоров О.О., 2010; Пирогова В.І., Голюк Н.Я., 2011; Аль касы Мей Гази., 2014; Лоя Н.О., 2015). Дані літератури щодо впливу гормональної контрацепції на частоту виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії і РШМ суперечливі.

Водночас в світі протягом останніх років, за даними ВООЗ, відмічається, на тлі зростання частоти дисплазій, омолодження раку шийки матки (Ашрафян Л.А., Киселев В.И., 2008). За даними ВООЗ, в економічно розвинених країнах за останні 10 років відмічено зростання дисплазій і омолодження РШМ. В світі щорічно реєструється близько 500 тис. випадків раку шийки матки, кожний другий із яких закінчується смертю пацієнтки протягом першого року після встановлення діагнозу. В Україні захворюваність на рак ШМ складає 18 на 100 тис. жіночого населення, а за летальністю до року від онкозахворювань у жінок репродуктивного віку дана патологія займає перше місце. Несприятлива ситуація щодо РШМ зумовлює пильну увагу дослідників до вивчення передракових станів і чинників розвитку злоякісної трансформації.

За даними чисельних авторів, до чинників виникнення фонових і передракових процесів шийки матки відносять ранній початок статевого життя, вільну сексуальну поведінку, сексуальну активність та часту зміну статевих партнерів, захворювання, що передаються статевим шляхом, зокрема інфікування папіломавірусом і вірусом простого герпесу, відсутність використання бар'єрної контрацепції, тютюнопаління, застосування оральних контрацептивів, гормональні порушення тощо (Campbell C.M.P. et al., 2012; Jahic M, Mulavdic M, Hadzimehmedovic A, Jahic E., 2013; Murta EF., 2014).

На даний момент число інфікованих ВПЛ в світі точно невідоме. За даними різних авторів, ДНК вірусу в шийці матки виявляється у 10–15% жінок при нормальних результатах цитологічного дослідження і в 91–92% –

при патологічних даних. При патології шийки матки носійство онкогенних типів ВПЛ виявляється у 76% випадків, при ектопії шийки матки без клітинної атипії – у 48%, при плоскоклітинній карциномі і цервікальній неоплазії – у 100% випадків (Роговская С.И., Липова Е.В., 2016). Згідно даних епідеміологічних досліджень, щонайменше 95% випадків плоскоклітинних раків містять ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ), а персистуюче носійство ВПЛ є фактором ризику дисплазії та інвазивного раку шийки матки (Суханова А.А., Сиротинская Г.И., Соколова Е.И., 2016).

Використання КОК як з контрацептивною, так і лікувальною метою серед широких верств жінок репродуктивного віку, зумовлює важливість продовження вивчення впливу гормональної контрацепції на частоту виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, оскільки у ряді досліджень було показано, що тривале застосування (протягом 5 і більше років) КОК призводить до збільшення ризику раку шийки матки (Madeleine M.M і співавт., 2001; Moodley J. і співавт., 2003; Hannaford P.C. et al., 2007). Залишається дискутабельним, чи пов'язано це з ізольованим впливом КОК або є наслідком впливу комплексу факторів, серед яких дисбіотичні процеси нижнього відділу генітального тракту, папіломавірусне інфікування тощо (Morrison C і співавт., 2003; de Villiers E.M., 2003; Collins S. et al, 2010; Bright P.L. et al., 2011), водночас ряд досліджень заперечують кореляцію між застосуванням КОК і виникненням CIN (Green J. et al, 2010; Berrington A. et al., 2002; Appleby P. et al., 2007; Ghanem K.G. et al, 2011).

Особливо несприятливим є поєднання хронічного запалення і проліферативних змін ендocerвіксу, що виникає при порушенні стану мікробіоти піхви. Дисбіотичні процеси піхви збільшують ймовірність інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, в першу чергу вірусом папіломи людини (Подзолкова Н.М. і співавт., 2011; Jahic M. et al., 2013; Murta E.F., 2014; Суханова А.А., 2016). Однак питання впливу тривалого прийому КОК на стан мікробіоти піхви, розвиток і перебіг

патології шийки матки, ризик папіломавірусного інфікування вивчений недостатньо, питання послідовності й обсягу діагностичних та лікувальних заходів у користувачів гормональної контрацепції при патології шийки матки продовжують залишатись суперечливими, що обумовлює актуальність їх подальшого вивчення для розробки обґрунтованих превентивних і лікувальних заходів щодо патології шийки матки у даної верстви жінок.

Мета дослідження: покращити ефективність лікування патології шийки матки у користувачів КОК шляхом розробки диференційованих діагностично-лікувальних заходів на основі визначення маркерів порушення мікробіоти піхви, папіломавірусного інфікування та особливостей кольпоскопічної та цитологічної картини шийки матки.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність і структуру патології шийки матки у жінок, користувачів оральних гормональних контрацептивів.

2. Встановити особливості стану мікробіоти піхви і поширеність інфікування вірусом папіломи людини в залежності від тривалості прийому комбінованих оральних контрацептивів.

3. Дослідити морфологічні, кольпоскопічні та цитологічні особливості шийки матки у користувачів КОК за наявності порушень мікробіоти піхви і ВПЛ-інфікування.

4. Обґрунтувати диференційовані лікувальні заходи для жінок з порушеннями мікробіоти піхви, ВПЛ інфікуванням і патологією шийки матки в умовах використання гормональної оральної контрацепції.

5. Впровадити й оцінити ефективність терапії патології шийки матки у користувачів КОК з ВПЛ інфікуванням і порушеннями мікробіоти піхви.

Для вирішення поставлених завдань і досягнення мети в дослідження було включено 134 жінки, які використовували або бажали розпочати використання КОК з контрацептивною метою.

Для вирішення поставлених завдань і досягнення мети в дослідження було включено 134 жінки, які використовували або бажали розпочати використання КОК з контрацептивною метою. Набір і обстеження пацієнок проводились на базі гінекологічного відділення Волинської обласної лікарні, Львівського обласного центру репродуктивного здоров'я населення, жіночої консультації міського пологового будинку м. Луцьк. На кожну пацієнтку оформлялася карта спостережень згідно розробленої анкети.

У відповідності до мети дослідження і для вирішення поставлених завдань робота виконувалась у декілька етапів.

На першому етапі проводилась порівняльна оцінка чинників ризику розвитку патології шийки матки, поширеність інфікування ВПЛ, стан біоценозу піхви, частота та вид патології шийки матки у жінок, які не використовують та використовують гормональну контрацепцію.

Другий етап передбачав розробку лікувально-профілактичних заходів для попередження або усунення патології шийки матки і оптимізації можливості використання КОК з метою запобігання непланованої вагітності.

На третьому етапі здійснено впровадження і оцінка ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Діагноз патології шийки матки встановлювали на підставі результатів комплексних клініко-лабораторних обстежень. У роботі використовували класифікацію, згідно якої до фонових захворювань шийки матки відносять ектопію циліндричного епітелію, ектропіон, істинну ерозію, поліп шийки матки, просту форму лейкоплакії, ендометріоз, гострокінцеві та плоскі кондиломи, цервіцити. Перед прийняттям рішення про використання певного методу контрацепції для практично здорових осіб згідно наказу МОЗ України №59 від 21 січня 2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї» рекомендується проведення певних обстежень, що значною мірою забезпечує безпеку та ефективність користування конкретним

методом контрацепції. Однак для потенційних користувачів КОК проведення обстеження молочних залоз, тазових/статевих органів, скринінг патології шийки матки, стандартне лабораторне обстеження з визначенням рівня гемоглобіну у крові, оцінка ризику і лабораторний скринінг на ППШ, вимірювання кров'яного тиску належить до класу С і не забезпечує будь-якої суттєвої гарантії безпеки і ефективності гормонального методу контрацепції і, відповідно, не вимагається.

Згідно дизайну і методології дослідження критеріями включення жінок були застосування КОК; вік від 18 до 40 років; письмова інформована згода на участь у дослідженні. У дослідження не включались пацієнтки з соматичною патологією, які згідно Медичних критеріїв прийнятності (ВООЗ, 2015) належали до 3-ї категорії (стани, за яких теоретичні чи доведені ризики в цілому перевершують очікувану користь від застосування даного методу контрацепції) та 4-ї категорії (стани, за яких застосування методу контрацепції абсолютно протипоказане), з підтвердженою вагітністю, психоневрологічними захворюваннями. Критеріями виключення з дослідження було виявлення ВІЛ, сифілісу, маркерів гепатитів В і С, CIN II і III.

Обстеження і ведення пацієнток здійснювалась на основі наказів МОЗ №676 від 31.12.2004 «Доброякісні та передракові процеси шийки матки» та № 236 від 02.04.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при дисплазії та раку шийки матки».

Згідно мети і завдань наукового дослідження первинна рандомізація проводилась на основі тривалості використання КОК. I групу (I) склали 70 жінок, які на момент включення у дослідження приймали монофазні КОК протягом 1-5 років. Тривалість прийому КОК була підставою розподілу пацієнток на підгрупи: пацієнтки I-A підгрупи (40 жінок) приймали низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви, які містили 30 мкг

етинілестрадіола і 150 мкг дезогестрела/левоногестрела протягом 3 – 5 років, пацієнтки I B підгрупи (30 жінок) приймали аналогічні низькодозовані КОК протягом 1 - 2 років. У II групу (II) увійшли 64 жінки, у яких застосування КОК розпочиналось з часу включення у дослідження. Контрольну групу (K) склали 25 жінок віком до 30 років, які звернулись для проведення профілактичного огляду, без гінекологічної та соматичної патології на момент обстеження.

Клінічне обстеження передбачало детальне вивчення анамнезу, менструальної і генеративної функції, статевої поведінки, виключення соматичної патології, визначення наявності ймовірних чинників патології шийки матки із занесенням отриманих даних у спеціально розроблену анкету. Обстеження проводили при включенні у дослідження та в динаміці спостереження (6 і 12 місяців). Комісією з питань біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького від 12.11.2010., протокол №7, встановлено, що дисертаційне дослідження не суперечить основним біоетичним нормам.

Загально-клінічне обстеження включало фізикальне обстеження з обов'язковим визначенням індекса маси тіла, вимірюванням артеріального тиску, зовнішнє й внутрішнє гінекологічне дослідження, лабораторні дослідження (клінічні загальні аналізи крові та сечі, рівень глюкози крові, рівень білірубін, АЛТ, АСТ, ліпидограма, коагулограма) проводили за загально-прийнятими рутинними методами.

Дослідження рівнів Ig A, Ig G, Ig M у сироватці крові і Ig G, Ig M і S Ig A у цервікальному слизу проводили за методом Manchini з використанням стандартних наборів.

Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиропероксидази (А-ТПО) досліджували імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (тест-системи Roche Diagnostics) незалежно від фази МЦ.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу проводили допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням конвексного трансабдомінального (2-5 МГц) та трансвагінального (5-9 МГц) датчиків.

Виявлення збудників, що передаються статевим шляхом (*Trichomonas vag.*, *N. gonorrhoea*, *Ch.trachomatis*, *M. genitalium*) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з дослідженням зішкрябів зі слизової цервікального каналу. Бактеріальний вагіноз діагностували за системою Amsel (позитивний аміно-тест, “ключові” клітини в мазку з піхви, рН піхви >4,5) (R. Amsel et al., 1983), рН піхвового вмісту визначали паперовими лакмусовими індикаторами. За даними Нагорної В.Ф. і співавт., 2015; Рудакової Є.Б., 2012 та інших метод визначення кислотності піхвового вмісту певною мірою дозволяє оцінити стан біотопу піхви. Проводили мікроскопію нативних та зафарбованих за Грамом мазків з піхви та цервікального каналу з оцінкою співвідношення поліморфних мікроорганізмів та лактобацил, кількості лейкоцитів, «ключових клітин», псевдоміцелію гриба роду *Candida*. Цервіцит підтверджували при виявленні в мазках більше 10 поліморфноядерних лейкоцитів в полі зору в мазках з цервікального каналу при перегляді 5 полів зору зі збільшенням $\times 1000$.

Цитолітичний вагіноз визначали при виявленні при мікроскопії значної кількості лактоморфотипів, зруйнованих клітин вагінального епітелію, оголених ядер, детриту, відсутність лейкоцитарної реакції і морфотипів умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів.

Дослідження стану мікробіоти піхви проводили методом ПЛР в режимі реального часу з кількісною оцінкою загальної бактеріальної маси і співвідношення різних груп умовно-патогенних збудників і нормофлори (Фемофлор-16). Для діагностики папіломавірусного інфікування досліджували зішкряби зі слизової цервікального каналу методом ПЛР з

генотипуванням 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типів ВПЛ і кількісним визначенням ВПЛ типів 16 і 18 (аналізатор АплиСенс, Росія). Результати кількісного визначення ДНК ВПЛ визначались в Іg на 100 000 клітин людини по кожному генотипу з аналітичною чутливістю тест-системи не менше 1×10^3 ГЕ/мл (геномних еквівалентів/мл).

В діагностиці патології шийки матки використовували загальноприйнятій алгоритм. Всім пацієнткам проводилось цитологічне дослідження мазків з поверхні піхвової частини шийки матки і цервікального каналу з дотриманням правил підготовки пацієнтки до дослідження. Забір матеріалу для цитологічного дослідження проводили до кольпоскопії спеціальною щіточкою Cervex brush, яка дозволяє отримати матеріал з цервікального каналу, перехідної зони і поверхні екзоцервіксу, з швидкою фіксацією у суміші Никифорова (рівні частини етилового спирту та ефіру) для забарвлення за Папаніколау.

Результати цитологічного дослідження оцінювали за класифікацією Папаніколау зі співставленням з Термінологічною системою Бетесда (2001). Просту і розширену кольпоскопію шийки матки проводили за стандартною методикою з використанням проб з 3% оцтовою кислотою та розчином Люголя за допомогою кольпоскопу "SCANERMK-200" (Україна) з виведенням зображення на екран монітора комп'ютера. В оцінці кольпоскопових картин використовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів (Ріо-де-Жанейро, 2011).

За показаннями проводили кольпоскопічно орієнтовану біопсію ШМ конхотомом. Біоптати вміщували у фіксуєчий розчин (10% розчин нейтрального формаліну) і направляли для патоморфологічного дослідження.

Вік жінок, включених у дослідження, коливався від 20 до 40 років і складав у середньому $29,7 \pm 4,2$ років. Аналіз вікової структури користувачів оральної гормональної контрацепції показав, що серед тих, хто використовував контрацепцію більше одного року, переважали жінки вікової

групи старше 29 років, а серед жінок, які звернулись на консультацію для вибору методу контрацепції, більшість становили жінки віком до 25 років ($p=0.039$), що вимагає більш ретельного спостереження за пацієнтками, які тривалий час є користувачами гормональної контрацепції.

В процесі збору анамнезу було з'ясовано, що регулярне гінекологічне і цитологічне обстеження серед жінок досліджуваної когорти проходило не більше 50 % жінок, переважно з наявною патологією репродуктивних органів, які застосовували КОК з лікувальною метою – 41,4 % жінок I групи і 29,7 % – II групи.

В деяких дослідженнях висловлювались припущення, що низька питома вага у харчуванні фруктів і овочів, надмірна маса тіла, можуть бути чинниками ризику розвитку неопластичних процесів епітелію шийки матки. Оцінку індексу маси тіла проводили відповідно до загальноприйнятих параметрів (ІМТ 18,5 - 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – норма; 25 - 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – надлишкова маса тіла, 30 - 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння I ст., 35 – 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ - ожиріння II ст.). Аналіз росто-вагових показників обстежених жінок показав, що серед усієї когорти обстежених жінки з надлишковою масою тіла не склали переважаною більшої (17,9 %), а з ожирінням I ст. були поодинокі пацієнтки (2,2 %). Серед перенесеної та наявної соматичної захворюваності, що може справляти безпосередній і опосередкований вплив на функціонування репродуктивної системи та наближені і віддалені наслідки використання КОК, переважали дитячі інфекційні захворювання, гострі респіраторні вірусні захворювання і патологія щитоподібної залози (ЩЗ). На особливу увагу заслуговує вищий від популяційного рівень патології ЩЗ з автоімунним компонентом на тлі дифузної гіперплазії щитоподібної залози, що є вочевидь, наслідком проживання на території поширеного йоддефіциту та ендемічного ураження ЩЗ. Однак в обох клінічних групах відмічався достатньо високий рівень гіпофункції ЩЗ (субклінічний гіпотиреоз), що слід розглядати як предиктор гормонального дисбалансу статевої системи і чинник розвитку

дисгормональної патології органів репродуктивної системи. До чинників виникнення фонових і передракових процесів шийки матки відносять ранній початок статевого життя, вільну сексуальну поведінку, сексуальну активність, відсутність використання бар'єрної контрацепції, куріння, гормональні порушення тощо.

Соціальний статус пацієнок в обох групах до деякої міри визначав прихильність до обраного методу запобігання небажаної вагітності. В I групі студентки складали 35,7 %, жінки, які працюють – 42,9 %, домогосподарки – 21,4 %, тоді як у II групі – відповідно 31,25 %, 43,75 % і 25,0 %. Заслужувало на увагу раннє менархе у 10 років у 22,8% жінок I групи і 21,9 % – II групи, тоді як пізнє менархе (у 15 і більше років) мало місце відповідно у 20,0 % і 15,6 % обстежених жінок обох клінічних груп. Раннє і пізнє настання менархе збільшують ризик розвитку захворювань шийки матки, отже, 40,3 % користувачки гормональної контрацепції належали до групи ризику розвитку патології шийки матки.

Аналіз попереднього використання методів контрацепції обстеженими жінками до включення у дослідження, показав, що 22 (31,4 %) пацієнтки I групи раніше використовували ВМК, однак в зв'язку з наявністю больового синдрому, порушеннями менструального циклу, почали приймати КОК. Враховуючи роль інфекцій, що передаються статевим шляхом і доведену ефективність попередження інфікування шляхом застосування бар'єрної контрацепції (Baeten J.M., Nyange P.M., Richardson V.A., 2005; Гомберг М.А., Роговская С.И., Липова Е.В., 2014; Кисин В. И., 2014), проведено аналіз частоти використання бар'єрного методу контрацепції в когорті обстежених жінок.

Тривале використання гормональної контрацепції пов'язане із нехтуванням використання бар'єрної контрацепції, навіть за умови декількох статевих партнерів протягом всього періоду статевого життя. В I групі ніколи не використовували бар'єрний метод контрацепції 74,3% жінки, періодично

використовували – 17,1%, тоді як постійно використовували бар'єрну контрацепцію тільки 7,1%. Дещо іншою була ситуація у II групі, тобто у жінок, які збирались використовувати гормональну оральну контрацепцію: ніколи не використовували бар'єрний метод контрацепції 50,0 % жінок, періодично використовували – 40,6 %, однак постійно використовував бар'єрний метод контрацепції також невеликий прошарок обстежених – 9,4 %. Протягом періоду статевого життя мали постійних статевих партнерів в I групі 54,3% жінок, у II групі 43,8%, тоді як в контрольній групі цей відсоток становив 80,0%. Серед перенесених раніше гінекологічних захворювань у обстежених жінок обох груп найчастіше зустрічались захворювання нижніх відділів генітального тракту (кольпіт, бактеріальний вагіноз), гормонозалежна патологія (ендометріоз, ретенційні кісти яєчників, лейоміома матки). Звертало на себе увагу, що у 17,1% жінок I групи і 12,5% – II групи в анамнезі є фонові (ектопія, поліп) і передракові захворювання шийки матки.

Серед жінок, користувачів гормональної контрацепції, які були включені у дослідження, 37,1% жінок I групи і 57,8% – II групи не мали в анамнезі вагітностей і пологів, при цьому у жінок обох груп відмічено високий рівень штучного переривання небажаної вагітності. За даними літератури, не виключається можливість коканцерогенного ефекту поєднаної дії естрогенного компонента КОК, тютюнового диму та ВПЛ на епітелій шийки матки, однак серед обстеженої когорти жінок не відмічено наявності шкідливих звичок. Половина теперішніх та потенційних користувачів КОК мали один з вагомих чинників ризику патології шийки матки, а саме ранній початок статевого життя. Більшість пацієток пов'язували порушення менструальної функції з пологами, абортами (артифіційними і самовільними), наявністю гінекологічної патології.

Після початку статевого життя порушення МЦ (аномальні маткові кровотечі, вторинна аменорея, первинна і вторинна дисменорея)

спостерігались у різні вікові періоди у меншій частині пацієнток (20,0% у основній групі і 20,3 % у групі порівняння), що, однак, зумовлювало прихильність до використання гормональної контрацепції з лікувальною метою. Порушення менструальної функції, дисгормональна патологія репродуктивної системи, особливості репродуктивного анамнезу (оперативні пологи, самовільне і штучне переривання вагітності) є наслідками і, водночас, проявами порушень гормонального гомеостазу, що збільшує ризик захворювань шийки матки.

Таким чином, медико-соціальний анамнез обстеженої когорти користувачів гормональної контрацепції дозволив встановити наявність вагомих чинників ризику патології шийки матки та генітального інфікування – ранній початок статевого життя (50,8 %), непостійність статевих контактів (44,0 %), наявність декількох статевих партнерів (23,7 %), відсутність використання бар’єрної контрацепції (83,6 %).

Згідно рутинного алгоритму обстеження пацієнток для виявлення патології шийки матки ми суворо дотримувались принципу послідовності: клінічний огляд з оцінкою скарг, анамнезу; огляд шийки матки в дзеркалах; визначення рН піхви, взяття мазків на цитологію, мікрофлору, ЗПСШ включно з ВПЛ-генотипуванням і визначенням вірусного навантаження, бімануальне гінекологічне дослідження, проста і розширена кольпоскопія.

Слід зауважити, що фонові та передракові захворювання шийки матки не мають чіткої клінічної симптоматики. Основними скаргами частини пацієнток (56 – 41,7 %) були печія, свербіж у ділянці зовнішніх статевих органів, помірні виділення з піхви, у частини – поява неприємного «амінного» запаху виділень, частина пацієнток відмічала надмірну кількість виділень (постійне відчуття «вологості»), які не супроводжувались іншими скаргами. Не виявляли жодних скарг 78 (58,2 %) обстежених жінок обох клінічних груп. Неспецифічні ознаки кольпіту (гіперемія слизової піхви,

патологічні виділення) мали місце у 15 (21,4 %) жінок I групи і 7 (10,9 %) – II групи.

При вивченні анамнезу гінекологічної захворюваності та обсягу попередніх обстежень жінок I групи, що тривалий час використовували КОК, було звернуто увагу на відсутність у реальній клінічній практиці використання кольпоскопічного обстеження для виявлення патологічних змін шийки матки. Серед пацієток I групи, які використовували гормональну контрацепцію, кольпоскопічне обстеження і регулярний цитологічний скринінг проходили лише 23 (32,9 %) пацієтки, а у II групі взагалі лише 8 (12,5 %) жінок. Дана ситуація призводить до відсутності верифікації фонових захворювань шийки матки і, відповідно, обґрунтованих лікувальних втручань, що є одним з чинників ризику онкологічної патології шийки матки.

Проведена попередня оцінка наявності фонових і передракових захворювань шийки матки у теперішніх і потенційних користувачив КОК показала значну поширеність патології шийки матки в когорті обстежених. Водночас надзвичайно негативним моментом і чинником ризику раку шийки матки у жінок, які використовують КОК, є відсутність кольпоскопічного обстеження і регулярного цитологічного скринінгу впродовж використання гормональної контрацепції у 67,1 % жінок.

При візуальному огляді ШМ, який є орієнтовним попереднім обстеженням у верифікації доброякісних захворювань шийки матки, у 17,1 % пацієток I групи виявлені рубцеві зміни шийки матки, у 14,2 % – цервіцит, ретенційні кісти у 11,4 5%, ектопія циліндричного епітелію шийки матки у 28,6%, а у 7,1 % - лейкоплакія. Деяка інша візуальна структура захворювань шийки матки мала місце у жінок II групи, хоча відмінності і не були вірогідними: частота рубцевих змін шийки матки – 6,3 %) була нижчою ($p=0,274$) ніж в I групі, частота виявлення ектопії циліндричного епітелію шийки матки – майже у два рази нижчою - 15,6 % при 28,6 % в I групі

($p=0,207$), ознаки цервіциту були виявлені у 18,8 %, а візуально незмінена шийка матки – у 43,8 % жінок II групи.

Оцінка ризику розвитку патології ШМ залежно від впорядкованості статевого життя (наявність постійного статевого партнера або двох і більше статевих партнерів) показала, що ВР (відносний ризик) розвитку патології шийки матки за наявності неупорядкованого статевого життя і відсутності бар'єрної контрацепції складає 2,095; 95% ДІ: 1,269-3,458 при NNT 2,870.

Необхідно зазначити, що для жінок, які є користувачами КОК впродовж 1-5 років характерним є ранній початок статевого життя (50,0 %), раннє менархе (22,8 %), вихідні порушення менструального циклу (27,1 %), непостійність статевих партнерів (54,3 %), фонові і передракові захворювання ШМ в анамнезі (17,1 %), відсутність використання бар'єрного методу (74,3%), висока частота візуально діагностованої фонові патології шийки матки (78,6 %) ($p<0,05$ порівняно з контрольною групою). Таким чином, візуальна оцінка стану шийки матки без використання кольпоскопічного та цитологічного обстеження, що на практичному рівні проводиться у 67,1 % жінок, користувачів КОК більше 1-5 років, не може вважатися достатньою для визначення змін ШМ і розробки лікувальних заходів.

В умовах сьогодення на тлі загального погіршення здоров'я жінок репродуктивного віку має місце збільшення частоти генітального інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, розвиток дисбіозу піхви, що зумовлює зростання частоти гінекологічної та акушерської патології. У розвитку диспластичних процесів шийки матки великого значення набуває генітальне інфікування та дисбіотичні тривалі процеси нижніх відділів генітального тракту.

Ряд авторів (Frega A.P. et al., 2003; Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Ужегова Ж., 2006; Voccardo E., Lepique A.P., Villa L.L., 2010; Jahic M. et al., 2013) стверджує, що тривале, хронічне запалення індукує проліферацію епітелію і викликає вузловату гіперплазію, що є факультативним

передпухлинним процесом. Вагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз, дисбактеріоз піхви та трихомоніаз – найбільш розповсюдженні захворювання жінок, після яких найбільш часто цитологічно виявляється CIN. Є дані про онкогенний потенціал полібактерійної мікробної флори, трихомоніазу, хламідіозу, частота яких серед різних категорій населення коливається у значних межах – від 15 до 87% (Потапов В.О., Шпонька О.В., Гавриш Л.П. та ін., 2013; Murta E.F., 2014).

Водночас шкідливі звички, зміна статевої поведенки на тлі застосування гормональної контрацепції можуть складати передумови для змін стану мікробіоти піхви, зростання частоти інфікування онкогенними типами ЗПСШ, що вимагає перевірки гіпотези про кореляцію ряду чинників (проміскуїтет, тривалість застосування КОК, дисбіоз піхви, інфікування збудниками, що мають встановлений онкогенний вплив, зміни імунітету слизових) з розвитком фонових і передракових станів шийки матки.

Визначення кислотності піхвового вмісту певною мірою дозволяє оцінити стан біотопу піхви (Рудакова Є.Б., 2012; Нагорна В.Ф. і співавт., 2015). У 64,3% жінок I групи, які впродовж 1-5 років використовували гормональну контрацепцію, навіть за відсутності скарг і патології шийки матки, було виявлено зміни рН піхви. В I групі нормальні показники рН піхви були виявлені у 35,7 % жінок і становили $4,08 \pm 0,16$ у 37,5 % жінок I A підгрупи і $3,95 \pm 0,23$ у 33,3 % жінок I B підгрупи, при цьому частота виявлення нормальних значень рН у жінок контрольної групи (80,0%) і II групи (59,4%) була вірогідно вищою (відповідно $p=0,007$, $p=0,01$). Водночас, у жінок II групи частота виявлення нормального рівня рН достовірно не різнилась від показників контрольної групи ($p=0,092$). Оцінка ризику розвитку фонових захворювань шийки матки у користувачів КОК при рН піхви $>4,5$ показала, що $VP= 3.333$; 95%; ДІ 1,482–7,499 ($p<0,05$), тобто у жінок, користувачів КОК, при рН піхви більше 4,5 виникнення фонових захворювань спостерігається у 3,3 рази частіше, ніж при нормальному рН.

Водночас, за відсутності використання КОК зміни рН ґрунту зумовлюють підвищення ризику розвитку фонових захворювань шийки матки відносно рідше (ВР= 2,692; 95 % ДІ 0,683-10,618 $p>0,05$).

Результати визначення стану біоценозу ґрунту методом ПЛР в режимі реального часу оцінювали відповідно до існуючих критеріїв [144]: нормоценоз, коли частка нормофлори становить 80-100% щодо ЗБМ, кількість *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.* - менше 10^4 ге / мл, а грибів роду *Candida* - менше 10^3 ге/мл; дисбіоз помірний (аеробний, анаеробний або змішаний) при зменшенні частки лактобактерій до 20-80% щодо ЗБМ за рахунок збільшення кількості анаеробів та / або аеробів і дисбіоз виражений (аеробний, анаеробний або змішаний) при зменшенні долі лактобактерій до 20% і менше, а доля умовно-патогенних мікроорганізмів сягає 80-100% щодо ЗБМ.

Кількісна ПЛР в режимі реального часу давала можливість оцінити якісно-кількісний склад аеробно-анаеробних мікробних асоціацій: *Enterobacteraceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Atopobium vaginae*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida spp.*

Оцінку стану мікробіоти ґрунту проводили як в абсолютних показниках, так і відносних (у порівнянні із загальною бактеріальною масою). У нормі абсолютний показник рівня лактобацил практично не відрізняється від абсолютного показника загальної бактеріальної маси (ЗБМ), тобто становить 10^6 - 10^8 . Кількісний рівень аеробних і анаеробних умовно-патогенних мікроорганізмів оцінювали як в абсолютних, так і відносних показниках. Відносний показник рівня того чи іншого мікроорганізму обчислювали по відношенню до кількості *Lactobacillus spp.* за різницею між

Lg10 конкретного мікроорганізму і Lg10 лактобацил аналогічно тому, як обчислюється відносний показник рівня самих лактобацил по відношенню до ЗБМ. Кількісну оцінку рівня грибів роду *Candida* проводили за абсолютними показниками (діагностично значимий показник для *Candida spp.* становить $> 10^4$).

У I групі нормоценоз піхви був виявлений лише у 15 (21,4 %) жінок: у 5 (12,5%) в IA підгрупі і у 10 (33,3%) - у IB підгрупі. Оцінка стану мікробіоти піхви показала, що у I групі нормоценоз піхви мав місце у 21,4 % жінок: у 12,5% в IA підгрупі і у 33,3% - у IB підгрупі. Порушення мікробіоценозу піхви у I групі діагностовано у 78,6 %, при цьому дисбіотичні порушення мали місце у 87,5 % жінок IA підгрупи, при 66,7% у IB підгрупі ($p=0,044$), тобто тривалість використання КОК впливає на частоту розвитку дисбіотичних процесів піхви.

Водночас у жінок II групи нормоценоз піхви мав місце достовірно частіше порівняно з жінками IA підгрупи ($p=0,035$) і IB підгрупи I групи ($p=0,025$). У жінок II групи до початку прийому КОК дисбіотичні процеси нижніх відділів генітального тракту спостерігались достовірно рідше, ніж у I групі ($p<0,0001$). Вивчення зв'язку між тривалістю використання КОК і розвитком дисбіотичних процесів піхви показало наявність прямого сильного зв'язку за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,471$.

У жінок контрольної групи і жінок з нормоценозом I і II груп переважала лактобацилярна флора у титрі 10^{7-9} . У жінок I групи, що тривалий час використовували КОК, у два рази рідше виділялись *Lactobacillus spp.* у титрі більше 10^7-10^9 ($p=0,0096$, порівняно з II групою). Незважаючи на відсутність достовірності відмінностей, у жінок I групи частіше, ніж у II групі, виділялись в діагностично значимому титрі ($> 10^{5-7}$) *Enterobacteraceae* (32,9% при 14,1% у II групі), *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (15,7 % і 10,9 %; 22,9 % і 9,4 % відповідно), *Atopobium vaginale* (27,1 % при 12,5 % відповідно), *Peptostreptococcus* (25,7 % при 15,6 %).

Анаеробний дисбіоз, згідно даних ПЛР мав місце у 27,1 % жінок I групи, 38,1% – II групи ($p=0,1855$). У той же час за системою Amsel виявлення БВ мало місце у меншому відсотку спостережень (15 – 21,4 %; 6 – 25,0 % відповідно), що вимагає використання більш інформативних методів обстеження пацієнток, які є тривалими користувачами КОК, для розробки адекватних методів лікування дисбіотичних процесів. Аеробний дисбіоз з переважанням факультативних аеробів (*Enterobacteraceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) був виявлений у 17,1 % жінок I групи і 23,8 % II групи, хоча різниця не достовірна ($p=0,596$). Змішаний дисбіоз з присутністю *Candida* у діагностичному титрі ($> 10^3$) був виявлений у 34,3 % жінок I групи і 10,9 % II групи, при цьому достовірної відмінності між підгрупами I групи з різною тривалістю прийому КОК не було ($p=0,6536$). За наявності дисбіотичних процесів як у I, так і в II групі виявлялись збудники ППСШ, хоча частота їх виявлення на загальне не перевищувала популяційний і не різнилась достовірно між групами. При аналізі результатів обстеження жінок досліджуваної когорти методом ПЛР на наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом, звертала на себе увагу відсутність різниці у частоті виявлення *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* і герпесвірусів у жінок, що впродовж 1-5 років використовують КОК (I група) і тими, хто планував їх використання (II група), що узгоджується з даними інших авторів щодо відсутності впливу використання КОК на частоту інфікування ЗПСШ, а більш значимим чинником є невпорядкованість статевого життя і відсутність використання бар'єрної контрацепції.

Нашу увагу привернули також 3 (12,0 %) випадки цитолітичного вагінозу за даними мікроскопії (значна кількість лактоморфотипів, зруйнованих клітин вагінального епітелію, відсутність лейкоцитарної реакції і морфотипів умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів) у жінок IA підгрупи I групи з нормоценозом за даними ПЛР (лактобактерії 10^{8-9}), що

клінічно проявлялось печією, диспареунією, гіперемією слизової піхви і цервіцитом. Цитолітичний вагіноз, як і інші дисбіотичні процеси, складає сприятливі умови для інвазії збудників, які передаються статевим шляхом на загал, і ВПЛ зокрема.

Аналіз стану мікробіоти піхви у жінок з фоновими захворюваннями у жінок I групи засвідчив, що у жінок, які тривало використовують КОК, за наявності цервіциту, ектопії шийки матки частіше виявляється анаеробний і змішаний дисбіоз, тоді як у жінок з рубцевими змінами шийки матки і ретенційними кістами частіше має місце неспецифічний (аеробний вагініт).

Кореляційно-регресійний аналіз зв'язку дисбіозу піхви з поширенням інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, показав наявність прямого зв'язку між досліджуваними ознаками, $r=0.786$ ($p=0,002$).

Папіломавірусне інфікування в обстеженій когорті пацієнток діагностовано у 73 (45,9 %) випадках, при цьому частота папіломавірусного інфікування у жінок I групи склала 71,4 %, у II групі - 34,4% ($p=0,0024$) при 4,0% у контрольній групі. Звертало на себе увагу, що в II групі частота виявлення ВПЛ переважала у жінок с дисбіозом піхви ($p=0,0043$), на відміну від IA підгрупи, де частота виявлення ВПЛ була однаковою як при нормоценозі (80,0%), так і при порушенні стану мікробіоти піхви (80,0%). У жінок I групи, які від одного до п'яти років використовували КОК, за наявності нормоценозу відносна частота виявлення ВПЛ була у 2,45 разів вищою, ніж у потенційних споживачів КОК (II група), при цьому частота ВПЛ інфікування при дисбіозі піхви у пацієнток I групи була вірогідно вищою ($p=0,0393$), як і у потенційних споживачів КОК (II група) ($p=0,0043$). Оцінка прийому КОК як чинника ризику інфікування ВПЛ показала, що у користувачів КОК відносний ризик інфікування ВПЛ складає $VR=2,078$; 95% ДІ 1,436-3,007 при NNT 2,699. Таким чином, тривалий (більше 3 років) прийом КОК є чинником ризику папіломавірусного інфікування незалежно від стану мікробіоти піхви.

Аналіз розподілу генотипів ВПЛ-позитивних жінок з обстеженої когорти показав, що найчастіше виділялись високоонкогенні 16 – 26,4% і 18 типи ВПЛ – 19,4%, частота виявлення інших типів ВПЛ коливалась від 9,7 % до 13,8 % і вірогідно не різнилась ($p>0,05$). При загальній частоті ВПЛ інфікування у 45,9% сумарна кількість ВПЛ різних типів склала 122, що пояснюється виділенням у частини пацієток одночасно декількох типів вірусів.

Дослідження показників вірусного навантаження показало, що клінічно мало значиме вірусне навантаження ($<3 \lg \times 10^5$) мало місце у 38,4 % випадках ВПЛ інфікування, клінічно значиме (вірусне навантаження від 3 до $5 \lg \times 10^5$) – у 38,4 % та підвищене вірусне навантаження (більше $5 \lg \times 10^5$) з високим ризиком CIN – у 30,1%. Звертало на себе увагу, що у жінок, які більше 3-х років є користувачами КОК (IA підгрупа), порівняно з потенційними користувачами КОК (II група), достовірно рідше мало місце клінічно не значиме вірусне навантаження ($p=0,0213$).

Групу особливого ризику CIN склали 13 (18,6 %) жінок I групи, у яких було виявлено підвищене вірусне навантаження (більше $5 \lg \times 10^5$) при виявленні одночасного інфікування двома високоонкогенними типами ВПЛ.

Нормальна цитологічна картина (I тип за Папаніколау і NIL за системою Bethesda) мала місце тільки у 17,5 % жінок, які приймали КОК протягом 3-5 років і у 33,3 % при використанні КОК від 1 до 2 років ($p=0,2321$) і достовірно різнилась від частоти виявлення NIL у жінок, що не використовували КОК - 51,6 % ($p=0,0281$). У 40,0 % жінок I групи та у 31,3% – II групи при цитологічній діагностиці виявлені зміни, характерні для Па класу за Папаніколау та ASCUS за системою Бетесда ($p=0,2703$). У 7,5% жінок IA підгрупи і 3,3 % – IB підгрупи при відсутності подібних змін у II групі виявлено ознаки CIN I (клас IIIa за Папаніколау і Low-grade SIL за системою Бетесда). Цим пацієткам після розширеної кольпоскопії проводилась біопсія шийки матки.

За результатами кольпоскопічного та цитологічного обстеження встановлено, що у жінок, які використовують гормональну оральну контрацепцію протягом 1-5 років, поширеність фонової патології шийки матки складає 78,6% при 56,3% у жінок, які ніколи не приймали КОК ($p=0,0051$). Серед патології шийки матки у користувачів КОК переважають ектопія циліндричного епітелію шийки матки (28,6 %), цервіцити (14,2 %), рубцеві зміни шийки матки (17,1 %), лейкоплакія (7,1 %), CIN I (5,7 %), тоді як у жінок, які не використовували КОК, ектопія циліндричного епітелію шийки матки зустрічалась у 1,83 рази рідше при однаковій частоті запальних уражень (цервіцитів) шийки матки при відсутності змін, характерних для CIN I. При проведенні розширеної кольпоскопії у пацієток I групи адекватна кольпоскопічна картина виявлена у 35,7 % випадках, з них у 60,0 % з нормоценозом і 40,0 % – з дисбіозом, аномальна кольпоскопічна картина спостерігалась у 64,3 % жінок I групи, тоді як адекватна кольпоскопічна картина мала місце у 62,5 % жінок II групи.

На основні даних, що свідчать про значну поширеність патології шийки матки, дисбіотичних процесів піхви та інфікування ВПЛ і іншими збудниками, що передаються статевим шляхом у жінок, користувачів КОК, була запропонована діагностично-лікувальна тактика з диференційованим застосуванням антибактеріальної, протівірусної, імуномодулюючої та пробіотичної топічної і системної терапії.

Пацієнтки з виявленим ВПЛ інфікуванням і патологією шийки матки для оцінки ефективності розроблених лікувальних заходів були рандомізовані на клінічні групи і підгрупи на основі тривалості застосування КОК. I-Л групу склали 50 жінок, які на момент включення у дослідження приймали монофазні КОК протягом 1-5 років: пацієнтки I-АЛ підгрупи (32 пацієнтки) приймали КОК 3 – 5 років, пацієнтки I-ВЛ підгрупи (18 жінок) приймали аналогічні низькодозовані КОК протягом 1 - 2 років. У II-Л групу

увійшли 22 пацієнтки, у яких застосування КОК передбачалось після проведеного курсу лікування.

Лікувальний комплекс передбачав проведення диференційованої антибактеріальної, протівірусної, імуномодулюючої та пробіотичної терапії.

Антибактеріальна терапія базувалась на застосуванні антибіотика системної дії азитроміцину за наступною схемою: один грам одноразово в перший день, на другий і третій день по 0,5 грама, з четвертого по сьомий день по 0,25 грама, на курс лікування 3 г. З метою попередження розвитку кандидозних ускладнень антибактеріальної терапії на сьомий день терапії призначався однократний прийом перорально 150 мг флуконазолу. У якості імуномодулюючої терапії використовували вітчизняний препарат рослинного походження з вираженими імунокоригуючими і антиоксидантними властивостями та прямою протівірусною дією, який є рідким спиртовим екстрактом, містить флавоноїди глікозидів диких злакових рослин (*Deschampsia caespitosa L.*, *Calamagrostis epigeios L.*) за наступною схемою: по 5 крапель тричі на добу перорально протягом першого тижня, потім - по 10 крапель тричі на добу перорально протягом другого тижня лікування через одну годину після їжі з паралельною топічною терапією з паралельним використанням супозиторіїв з протейфлазидом один раз на добу на ніч ректально протягом 14 днів. Пацієнткам зі змішаним інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ призначали тілорон в перші дві доби по 125 мг/добу, потім через 48 годин по 125 мг/добу з курсовою дозою 2,5 г. Для топічної терапії дисбіотичних процесів піхви використовували протягом 14 днів комбінований препарат, 1 вагінальна таблетка якого містить орнідазолу 500 мг, неоміцину сульфату 100 мг, міконазолу нітрату 100 мг, преднізолону 3 мг (на ніч вагінально 1 таблетка).

Враховуючи поширеність дисбіотичних процесів у користувачів КОК в комплекс лікування був включений пробіотик, 1 капсула якого містить *Lactobacillus acidophilus* $2,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus rhamnosus* $2,0 \times 10^9$

КУО; *Lactobacillus casei* $1,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus reuteri* $2,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus plantarum* $1,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus fermentum* $1,0 \times 10^9$ КУО; *Bifidobacterium bifidum* $1,0 \times 10^9$ КУО і пребіотичне середовище лактозу, який призначали по 1 капсулі двічі на добу протягом трьох тижнів.

Застосування діагностично-лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, дисбіотичними процесами піхви і інфікуванням ЗПСШ і ВПЛ показало значно вищу ефективність терапії до початку застосування КОК ($p=0,039$): за даними цитологічного обстеження ефективність терапії склала у жінок, що використовують КОК протягом 1-5 років 58,7% при 85,9% за відсутності прийому КОК ($p=0,0196$), за елімінацією ВПЛ – відповідно 62,0% і 86,4% ($p=0,0337$), за ефективністю терапії ЗПСШ – 93,4% при 76,6% відповідно ($p=0,036$), за динамікою зниження вірусного навантаження ВПЛ – 79,2% при 96,7% відповідно ($p=0,0343$). В середньому клініко-лабораторна ефективність диференційованих лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ та дисбіотичними процесами піхви, які отримували лікування на тлі тривалого прийому КОК, склала $69,1 \pm 8,8\%$ при $90,6 \pm 4,5\%$ у жінок, які не приймали КОК в період лікування ($p=0,0399$).

Узагальнюючи отримані результати, необхідно зазначити, що у жінок, які використовують гормональну оральну контрацепцію протягом 1-5 років, поширеність патології шийки матки значно вища і складає 78,6% проти 56,3% у жінок, які ніколи не приймали КОК ($p=0,0051$). Серед патології шийки матки у користувачів КОК переважають ектопія циліндричного епітелію (28,6%), цервіцити (14,2%), рубцеві зміни шийки матки (17,1%), лейкоплакія (7,1%), CIN I (5,7%), тоді як у жінок, які не використовували КОК, ектопія циліндричного епітелію зустрічається у 1,83 рази рідше при однаковій частоті запальних уражень (цервіцитів) шийки матки при відсутності змін, характерних для CIN I.

Використання КОК протягом 1 – 5 років зумовлює зсув рН піхви у лужний бік у 64,3 % тоді як при відсутності прийому КОК - 40,6 % ($p=0,026$); у користувачів КОК при рН піхви $>4,5$ ризик розвитку фонових захворювань шийки матки становить $VP=3,3$; 95% ДІ: 1,5–7,5; $p<0,05$. Порухення стану мікробіоти піхви у жінок, що застосовують КОК, діагностовано у 78,6 % випадках, з них у 87,5 % жінок за використання КОК протягом 3-5 років та у 66,7% при використанні КОК протягом 1-2 років ($p=0,051$) і 32,8 % за відсутності прийому КОК ($p=0,0013$). Між тривалістю використання КОК і розвитком дисбіотичних процесів піхви існує прямий зв'язок (коефіцієнт пов'язаності Пірсона $C=0,471$). Кореляційно-регресійний аналіз зв'язку дисбіозу піхви з поширенням інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, показав наявність прямого зв'язку між досліджуваними ознаками ($r=0,786$, $p=0,002$).

Частота папіломавірусного інфікування у жінок, користувачів КОК складає 71,4 %, тоді як у жінок, які не використовували оральну гормональну контрацепцію – 34,4% ($p=0,0024$). У жінок, які від одного до п'яти років використовували КОК за наявності нормоценозу відносна частота виявлення ВПЛ була у 2,45 разів вищою, ніж у потенційних споживачів КОК, при цьому частота ВПЛ інфікування при дисбіозі піхви у цих пацієнток була вірогідно вищою ($p=0,0393$), як і у потенційних споживачів КОК ($p=0,0043$). У жінок, що не використовували КОК інфікування ВПЛ переважало за наявності дисбіозу піхви ($p=0,0043$), на відміну від пацієнток, що використовували КОК протягом 3-5 років, у яких частота ВПЛ-інфікування була однаковою як при нормоценозі (80,0%), так і при порушенні стану мікробіоти піхви (80,0%). Відносний ризик ВПЛ-інфікування при наявності дисбіозу піхви у користувачів КОК складав $VP=2,0$; 95% ДІ 1,061-3,796, NNT 2,50. Водночас прийом КОК більше 3 років є чинником ризику ВПЛ-інфікування незалежно від стану мікробіоти піхви ($VP=2,1$; 95% ДІ 1,436-3,007, NNT 2,699).

Папіломавірусне інфікування діагностовано у 71,4 % жінок, що тривало використовують КОК. Аналіз розподілу генотипів ВПЛ-позитивних жінок, користувачів КОК показав, що найчастіше виділяються високоонкогенні 16 тип (26,4%) і 18 тип ВПЛ (19,4%), частота виявлення інших типів ВПЛ коливається від 9,7 % до 13,8 % і вірогідно не різниться ($p > 0,05$). Дослідження показників вірусного навантаження показало, що клінічно мало значиме вірусне навантаження мало місце у 38,4 % випадках ВПЛ інфікування, клінічно значиме – у 38,4 % та підвищене вірусне навантаження з високим ризиком CIN – у 30,1% випадках

Нормальна цитологічна картина (I тип за Папаніколау і NIL за системою Bethesda) мала місце тільки у 17,5 % жінок, які приймали КОК протягом 3-5 років і у 33,3 % при використанні КОК від 1 до 2 років ($p = 0,2321$) і достовірно різнилась від частоти виявлення NIL у жінок, що не використовували КОК - 51,6 % ($p = 0,0281$).

За даними цитологічного обстеження ефективність терапії у жінок, що використовують КОК протягом 1-5 років склала 58,7% та 85,9% за відсутності прийому КОК ($p = 0,0196$), за елімінацією ВПЛ – відповідно 62,0 % і 86,4 % ($p = 0,0337$), за ефективністю терапії ЗПСШ – 93,4% та 76,6 % відповідно ($p = 0,036$), за динамікою зниження вірусного навантаження ВПЛ – 79,2% і 96,7 % відповідно ($p = 0,0343$). В середньому клініко-лабораторна ефективність диференційованих лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ та дисбіотичними процесами піхви, які отримували лікування на тлі тривалого прийому КОК, склала $69,1 \pm 8,8$ % та $90,6 \pm 4,5$ % у жінок, які не приймали КОК в період лікування ($p = 0,0399$).

Застосування діагностично-лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, дисбіотичними процесами піхви та інфікуванням ЗПСШ і ВПЛ показало значно вищу ефективність терапії до початку застосування КОК ($p = 0,039$).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання сучасних акушерства та гінекології – оптимізації тактики ведення жінок із доброякісною патологією шийки матки при застосуванні гормональної контрацепції шляхом розробки диференційованих діагностично-лікувальних заходів на основі визначення маркерів порушення мікробіоти піхви, папіломавірусного інфікування та особливостей кольпоскопічної та цитологічної картини шийки матки.

1. За результатами обстеження встановлено, що у жінок, які використовують гормональну оральну контрацепцію протягом 1-5 років, поширеність патології шийки матки значно вища і складає 78,6% проти 56,3% у жінок, які ніколи не приймали КОК ($p=0,0051$). Серед патології шийки матки у користувачів КОК переважають ектопія циліндричного епітелію (28,6 %), цервіцити (14,2 %), рубцеві зміни шийки матки (17,1 %), лейкоплакія (7,1 %), CIN I (5,7 %), тоді як у жінок, які не використовували КОК, ектопія циліндричного епітелію зустрічається у 1,83 рази рідше при однаковій частоті запальних уражень (цервіцитів) шийки матки при відсутності змін, характерних для CIN I.

2. Використання КОК протягом 1 – 5 років зумовлює зсув рН піхви у лужний бік у 64,3 % тоді як при відсутності прийому КОК - 40,6 % ($p=0,026$); у користувачів КОК при рН піхви $>4,5$ ризик розвитку фонових захворювань шийки матки становить $VP=3,3$; 95% ДІ: 1,5–7,5; $p<0,05$. Порушення стану мікробіоти піхви у жінок, що застосовують КОК, діагностовано у 78,6 % випадках, з них у 87,5 % жінок за використання КОК протягом 3-5 років та у 66,7% при використанні КОК протягом 1-2 років ($p=0,051$) і 32,8 % за відсутності прийому КОК ($p=0,0013$). Між тривалістю використання КОК і розвитком дисбіотичних процесів піхви існує прямий зв'язок (коефіцієнт пов'язаності Пірсона $C=0,471$). Кореляційно-регресійний

аналіз зв'язку дисбіозу піхви з поширенням інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, показав наявність прямого зв'язку між досліджуваними ознаками ($r=0,786$, $p=0,002$).

3. Частота папіломавірусного інфікування у жінок, користувачів КОК складає 71,4 %, тоді як у жінок, які не використовували оральну гормональну контрацепцію – 34,4% ($p=0,0024$). У жінок, які від одного до п'яти років використовували КОК за наявності нормоценозу відносна частота виявлення ВПЛ була у 2,45 разів вищою, ніж у потенційних споживачів КОК, при цьому частота ВПЛ інфікування при дисбіозі піхви у цих пацієнток була вірогідно вищою ($p=0,0393$), як і у потенційних споживачів КОК ($p=0,0043$). У жінок, що не використовували КОК інфікування ВПЛ переважало за наявності дисбіозу піхви ($p=0,0043$), на відміну від пацієнток, що використовували КОК протягом 3-5 років, у яких частота ВПЛ-інфікування була однаковою як при нормоценозі (80,0%), так і при порушенні стану мікробіоти піхви (80,0%). Відносний ризик ВПЛ-інфікування при наявності дисбіозу піхви у користувачів КОК складав $VR=2,0$; 95% ДІ 1,061-3,796, NNT 2,50. Водночас прийом КОК більше 3 років є чинником ризику ВПЛ-інфікування незалежно від стану мікробіоти піхви ($VR=2,1$; 95% ДІ 1,436-3,007, NNT 2,699).

4. Папіломавірусне інфікування діагностовано у 71,4 % жінок, що тривало використовують КОК. Аналіз розподілу генотипів ВПЛ-позитивних жінок, користувачів КОК показав, що найчастіше виділяються високоонкогенні 16 тип (26,4%) і 18 тип ВПЛ (19,4%), частота виявлення інших типів ВПЛ коливається від 9,7 % до 13,8 % і вірогідно не різниться ($p>0,05$). Дослідження показників вірусного навантаження показало, що клінічно мало значиме вірусне навантаження мало місце у 38,4 % випадках ВПЛ інфікування, клінічно значиме – у 38,4 % та підвищене вірусне навантаження з високим ризиком CIN – у 30,1% випадках

5. Нормальна цитологічна картина (I тип за Папаніколау і NIL за системою Bethesda) мала місце тільки у 17,5 % жінок, які приймали КОК протягом 3-5 років і у 33,3 % при використанні КОК від 1 до 2 років ($p=0,2321$) і достовірно різнилась від частоти виявлення NIL у жінок, що не використовували КОК - 51,6 % ($p=0,0281$).

6. Застосування діагностично-лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, дисбіотичними процесами піхви та інфікуванням ЗПСШ і ВПЛ показало значно вищу ефективність терапії до початку застосування КОК ($p=0,039$). За даними цитологічного обстеження ефективність терапії у жінок, що використовують КОК протягом 1-5 років склала 58,7% та 85,9% за відсутності прийому КОК ($p=0,0196$), за елімінацією ВПЛ – відповідно 62,0 % і 86,4 % ($p=0,0337$), за ефективністю терапії ЗПСШ – 93,4% та 76,6 % відповідно ($p=0,036$), за динамікою зниження вірусного навантаження ВПЛ – 79,2% і 96,7 % відповідно ($p=0,0343$). В середньому клініко-лабораторна ефективність диференційованих лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ та дисбіотичними процесами піхви, які отримували лікування на тлі тривалого прийому КОК, склала $69,1 \pm 8,8$ % та $90,6 \pm 4,5$ % у жінок, які не приймали КОК в період лікування ($p=0,0399$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Враховуючи поширеність патології шийки матки і ризик погіршення її перебігу у зв'язку зі зростанням частоти порушень стану мікробіоти піхви, інфікування ВПЛ і іншими ЗПСШ під час прийому КОК та меншу ефективність лікувальних заходів, що проводяться під час використання гормональної комбінованої оральної контрацепції, оцінку стану шийки і терапевтичні заходи слід проводити до початку ініціації гормональної контрацепції. Метою лікувальних заходів у пацієнок з патологією шийки матки перед застосуванням КОК має бути ліквідація або зменшення впливу чинників ризику розвитку патологічного процесу.

1. Діагностика патології шийки матки має включати визначення рН піхви, огляд шийки матки в дзеркалах, забір матеріалу з шийки матки для цитологічного дослідження, забір матеріалу для визначення стану мікробіоти піхви та інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом (трихомонад, хламідій, вірусу простого герпесу, вірусу папіломи людини з типуванням і визначенням вірусного навантаження ВПЛ), розширену кольпоскопію.

2. Лікувальний комплекс має передбачати проведення диференційованої топічної і системної терапії, яка включає антибактеріальні, протівірусні, імуномодулюючі та пробіотичні медикаментозні засоби з доведеною ефективністю..

3. За наявності вірусно-хламідійно-бактеріального інфікування рекомендується застосування азитроміцину за наступною схемою: один грам одноразово в перший день, на другий і третій день по 0,5 грама, з четвертого по сьомий день по 0,25 грама, на курс лікування 3 г. З метою попередження розвитку кандидозних ускладнень антибактеріальної терапії на сьомий день терапії рекомендується однократний прийом перорально 150 мг флуконазолу.

4. У якості імуномодуючої терапії показано застосування вітчизняного препарату рослинного походження з вираженими імунокоригуючими і антиоксидантними властивостями та прямою противірусною дією Протефлазиду, який є рідким спиртовим екстрактом, містить флавоноїди глікозидів диких злакових рослин (*Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L.) за наступною схемою: по 5 крапель тричі на добу перорально протягом першого тижня, потім - по 10 крапель тричі на добу перорально протягом другого тижня лікування через одну годину після їжі з паралельною топічною терапією з використання супозиторіїв з протефлазидом один раз на добу на ніч ректально протягом 14 днів. Пацієнткам зі змішаним інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ (вірус простого герпесу, хламідіоз, мікоплазмоз) рекомендується призначення препарату Тілорон (поліклонального імуномодулятора) в перші дві доби по 125 мг/добу, потім через 48 годин по 125 мг/добу з курсовою дозою 2,5 г.

5. Для топічної терапії дисбіотичних процесів піхви рекомендується протягом 14 днів застосування комбінованого препарату, 1 вагінальна таблетка якого містить орнідазолу 500 мг, неоміцину сульфату 100 мг, міконазолу нітрату 100 мг, преднізолону 3 мг (на ніч вагінально 1 таблетка).

6. Враховуючи поширеність дисбіотичних процесів у користувачів КОК в комплекс лікування слід включати пробіотик, 1 капсула якого містить *Lactobacillus acidophilus* $2,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus rhamnosus* $2,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus casei* $1,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus reuteri* $2,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus plantarum* $1,0 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus fermentum* $1,0 \times 10^9$ КУО; *Bifidobacterium bifidum* $1,0 \times 10^9$ КУО і пребіотичне середовище лактозу. Препарат призначається по 1 капсулі двічі на добу протягом трьох тижнів.

Контроль стану шийки матки у користувачів КОК має здійснюватись шляхом проведення кольпоцитологічного обстеження 1 раз на рік з одночасним обстеженням на ВПЛ із визначенням генотипу та титру вірусного навантаження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андреева ЕН, Григорян ОР, Ужегова Ж. Современные аспекты этиологии и патогенеза фоновых, предраковых процессов и рака шейки матки (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2006; (5): 17-23.
2. Аль касы Мей Гази. Особенности бактериально-микотического дисбиоза у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, страдающих цервицитом, эрозией и дисплазией шейки матки. Патологія. 2014; 2 (31): 25–29.
3. Андосова ЛД, Конторщикова КН, Куделькина СЮ и др. Генодиагностика папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011: – С. 13-15.
4. Андосова ЛД, Конторщикова КН, Качалина О.В. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии при заболеваниях шейки матки. Медицинский альманах. 2011; (6): 98-102.
5. Андосова ЛД, Качалина ОВ, Михалева ОВ, Куделькина СЮ, Гонова ЕС. Выявление онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки матки. Вестник новых медицинских технологий. 2012; (1) (Электронное издание).
6. Андреева ТС, Малышкина АИ, Сотникова НЮ. Влияние препарата интерферон 2 альфа на состояние системного и местного иммунитета у женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки и папилломавирусной инфекцией. Вестник Ивановской медицинской академии. 2012; 17(4):16–9.
7. Анкирская АС, Муравьева ВВ. Видовой состав и некоторые свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища. Акушерство и гинекология. 2008; (3): 26-8.

8. Апанасенко Г. Протефлазид – новый противовирусный и иммуностропный препарат. *Диабетик*. 2001; (1): 41-2.
9. Аполихина ИА, Денисова ЕД. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007; 6 (6): 70-5.
10. Ашрафян ЛА, Киселев ВИ. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Изд-во Дмитрейд График Групп, 2008. с. 216, ил. 26.
11. Бадалова ЛА, Роговская СИ. Клиническая и экономическая оценка методов профилактики вирусных поражений шейки матки. *Проблемы женского здоровья*. 2011; 6 (2): 57-62.
12. Бакшеев СН. Дифференцированный подход к назначению различных вариантов гормональной контрацепции с учетом состояния микробиоценоза половых путей. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2009; (1): 26-9.
13. Барановская ГА. Особенности местного иммунитета при инфекционно-воспалительных заболеваниях влагалища. *Здоровье женщины*. 2012; 7(73):148-9.
14. Баткаев ЭА, Рюмин ДВ, Дроздова ИС. и др. Дифференцированный подход в комплексном лечении папилломавирусной инфекции гениталий. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2010; (1):77-9.
15. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / пер. с нем; под ред. С. И. Роговской. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. 287 с.
16. Башмакова МА. Папилломавирусная инфекция: пособие для врачей. М., 2003. 45 с.
17. Белокриницкая ТЕ, Пономарева ЮН, Бунина ЕН. Клинико-эпидемиологические аспекты заболеваний шейки матки,

- ассоциированных с вирусом папиллом. Дальневосточный медицинский журнал. 2005; (1): 40–3.
18. Березовская ЕП. Дисплазия шейки матки: лечить или не лечить? Медицинские аспекты здоровья женщины. 2007; 4 (7): 30-5.
 19. Берштейн ЛМ. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 199 с.
 20. Бойко ИВ, Абрамовских ОС, Ахматова АН. Клинические особенности хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией. Урал. мед. журн. 2008; 2 (42): 20–3.
 21. Борисюк ОБ, Ревенько ОО, Калюта АО. Роль вірусу папіломи людини у виникненні фонових процесів шийки мати у жінок з хронічними запальними захворюваннями геніталій. Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 72-74.
 22. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии // СПб.: «ООО Издательство Фолиант». 2002.
 23. Брагина М. Патология шейки матки: проблемы и перспективы. З турботою про жінку. 2010; 3(15): 10-3.
 24. Буданов ПВ, Вороной СВ, Асланов АГ. Принципы лечения папилломавирусной инфекции. Вопр. гинекол., акуш., перинатал. 2004; 3 (40): 70-5.
 25. Буданов ПВ, Баев ОР. Диагностика и варианты комплексного лечения нарушений микробиоценоза влагалища. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 1 (2): 73-6.
 26. Буртушкина НК, Куперт АФ, Кокунова ЕГ. Гормональная терапия в комплексном лечении доброкачественных заболеваний шейки матки./ Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2008; (6):5-7.
 27. Бургхардт ЭГ, Пикель Т, Жирарди Ф. Кольпоскопия. Атлас и руководство. М., Мед. лит. 2008.176 с.

28. Бурьяк ДВ. Роль системных факторов в развитии персистирующей генитальной папилломавирусной инфекции у женщин. Репродукт. здор. вост. Европа. 2012; (3): 80-87.
29. Ваганова И Г. Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов эктоцервикса у больных папилломовирусным и хламидийным цервицитом. Вопросы онкологии. 2000; 46 (5): 578–582.
30. Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Яручик СП, Степанович ИВ, Погуляй ЮС. Современные молекулярные методы диагностики папилломавирусной инфекции. Мед. аспекты здоровья женщины. 2012; 5(57): 10-14.
31. Веропотвелян ПН, Радченко ВВ, Железякова ТЛ, Журавлева СА, Ельчанинова НС. Применение комбинированных пероральных контрацептивов для сохранения репродуктивного здоровья женщины. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015; 3 (89):28-34.
32. Вильям М, Кеттайл А, Арки А. Патофизиология эндокринной системы: пер с англ. Спб.: Невский диалект, М.:БИНОМ, 2001.336 с.
33. Влияние гормональных контрацептивов на состояние шейки матки. В кн. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / под ред. В. Н. Прилепской. М. : Медпрессинформ, 2005. 911 с.
34. Волошина НН, Кузнецова ТП. Эффективность местной иммуностропной терапии в комплексном лечении папилломавирусной инфекции. Здоровье женщины. 2009; 9(45): 162-6.
35. Воробйова ЛІ. Стан та проблеми онкогінекології в Україні. Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. К.: Інтермед, 2006: 110-114.
36. Ганжий ИЮ. Дискуссионные аспекты гормональной контрацепции: (Обзор литературы). Репродуктивное здоровье женщины. 2007; 3(32): 17-9.

37. Герасимова ТВ, Гопчук ОМ. Застосування Протефлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією. Репродуктивное здоровье женщины. 2007; (1): 165-8.
38. Геряк СМ. Папіломавірусна інфекція як хвороба ХХІ століття: сучасні підходи до ведення пацієнтів. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011; 5 (45):45-50.
39. Гецько НВ. Клініко-цитологічна характеристика стану шийки матки у вагітних – носійок вірусу папіломи людини високого онкогенного потенціалу. Проблеми клінічної педіатрії. 2010; 4 (10):38–41.
40. Глазкова ІБ. Порівняльні аспекти контрацепції у молодих жінок, які не народжували: Автореф. дис.на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» [Електронний ресурс]. - Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л.Шупика. К., 2001. 19 с.
41. Глуховец БИ., Глуховец ШТ. Влияние противозачаточных средств на состояние женского организма. URL: [http:// www.r-komitet.ru/zdravie/](http://www.r-komitet.ru/zdravie/)
42. Годлевська НА, Старовір АВ. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазід у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією. Здоровье женщины. 2012; (3):154-8.
43. Голюк НЯ, Пирогова ВІ. Оцінювання ризику та частота патології шийки матки при ВПЛ-інфікуванні у користувачів гормональної контрацепції. Здоровье женщины. 2015; 5(101): 62-5.
44. Гомберг МА, Роговская СИ, Липова ЕВ. Европейские стандарты ведения женщин с ИППП. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Европейские стандарты ведения женщин с ИППП. – М.: Status Praesens, 2014.
45. Гормональная контрацепция. ред. В.Н. Прилепской. М., 2008. 216 с.

46. Григорян ОР, Ужегова ЖА, Андреева ЕН. Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях. Проблемы эндокринологии. 2007; 53(2): 15-19.
47. Гріневич ЮЯ, Лигирда НФ. Папіломавірусна інфекція та рак шийки матки. Сучасні інфекції. 2008; (4): 55-62.
48. Громова АМ, Крутікова ЕІ, Білаш АВ. Патоморфологічна характеристика фонових і передракових захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. ПАГ. 2002; (6):86-91.
49. Демченко ТВ, Акімова КБ, Крячкова НВ. Влияние вирусной инфекции на состояние эпителиального покрова шейки матки. Зб. наук. пр. асоціації акушерів-гінекологів України. К. : Фенікс, 2001: 212–214.
50. Демченко ТВ, Петрашенко ТС, Крячкова НВ. и др. Роль сексуально-трансмиссивной инфекции в развитии фоновых и предраковых процессов шейки матки. Дерматовенерология, косметология, сексопатология. 2009; 3 (1): 89–91.
51. Дмитриев ГА, Биткина ОА. Папилломавирусная инфекция. М.: Мед. книга. 2006. 80 с.
52. Долгушина ВФ, Ахматова АН, Телешева ЛФ. [и др.] Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом. Урал. мед. журн. 2010; 3 (86): 91-4.
53. Елисеева МЮ, Мынбаев ОА. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи уrogenитальной и перианальной локализации. Гинекология. 2009; 11 (5): 22–33.
54. Єгоров ОО. Комплексна діагностика передпухлинних захворювань шийки матки. Здоровье женщины. 2010; 6 (52): 169-174.
55. Жук СИ. Конституционные особенности применения КОК. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2007; 4(7): 25-8.

56. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции / под ред. проф. В. Н. Прилепской. М. : МЕДпресс, 2000. 423 с.
57. Заболевания шейки матки: Руководство / Под ред. Ш.Х. Ганцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 168 с.
58. Запорожан ВМ, Рожковська НМ, Шевчук ОВ. Генітальна папіломавірусна інфекція у жінок. ПАГ. 2000; (6):119-122.
59. Запорожан ВН, Татарчук ТФ, Дубинина ВГ, Володько НА, Силина НК. Предопухолевая патология шейки матки: объём компетенции врача-гинеколога. Альманах репродуктивного здоров'я. К., 2013: 26–41.
60. Зотиков ЛО, Вовк ІБ, Калюта АО. Клініко-морфологічні особливості ураження шийки матки при папіломавірусній інфекції. Репродуктивное здоровье женщины. 2007; 3(32):104-9.
61. Зуб ВО, Шель ЮМ. Фактори ризику розвитку патології шийки матки: сучасні підходи до діагностики та лікування. Здоровье женщины. 2004; 2 (18): 39-41.
62. Калюта АО. Папіломавірусна інфекція геніталій: сучасні методи діагностики. Здоровье женщины. 2012; 6(72):169-172.
63. Камінський ВВ, Веропотвелян ПМ, Вероповелян МП. Соціально-клінічна характеристика та спадкові аспекти у жінок дітородного віку з папіломавірусною інфекцією шийки матки. ПАГ. 2007; (3):97-100.
64. Карташов СМ, Білодід ОО, Удербаєва ГЖ, Деркач ІМ. Показник апоптозу у хворих на передрак шийки матки залежно від наявності інтеграції вірусу папіломи людини 16 типу. ПАГ. 2005; (2): 95-98.
65. Квашенко ВП, Павлушенко СД, Иотенко БА. Комбинированная терапия папилломавирусной инфекции на фоне заболеваний шейки матки. ПАГ. 2009; (3): 23-6.
66. Кедрова АГ, Леваков СА, Челнокова НН, Кожурина ЕВ, Левакова СЕ, Саркисова АА. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и

- латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1); 56–62.
67. Кедрова АГ, Леваков СА, Челнокова НН. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Акушерство и гинекология. 2014; (8): 88-93.
68. Киселев ВИ, Ашрафян ЛА, Бударина СО. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки, генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. Гинекология. 2004; 6 (4): 174–180.
69. Киселев ВИ, Свешников ПГ, Барановский ПМ, Липова ЕВ, Глазко ИИ, Ашрафян ЛА. Онкобелок E7 вируса папилломы человека - новый маркер ранних стадий канцерогенеза. Terra Medica. 2011; (1): 35-39.
70. Кисин ВИ. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем / за ред. В. И. Кисина. М.: НЬЮДИАМЕД, 2014. 464 с.
71. Кишакевич ІТ. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. ПАГ. 2004; (2): С.116-8.
72. Клинышкова ТВ, Каратюк ТИ, Турчанников ДВ. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования. Гинекология. 2011; 13 (4): 6–40.
73. Коблаш НД. Стан мікроекології статевих шляхів у жінок з патологією шийки матки. Здоровье женщины. 2014; (3): 149–153.
74. Коган ЕА, Файзуллина НМ, Демура ТА. Оптимальный скрининг рака шейки матки – сочетание метода ПЦР в реальном времени (прибор Cobas) с жидкостной цитологией. Клин. лаб. диагностика. 2012; (12):18–20.

75. Кондратюк ВК, Горбань НЄ, Коблош НД. Аспекти лікування захворювань шийки матки, асоційованих із папіломавірусною інфекцією. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017; 2(107): 35-42.
76. Корхов В.В. Контрацептивные средства: Руководство. С.Петербург, 2009. 213 с.
77. Костава МН, Прилепская ВН. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. Рус. мед. журн. 2009; 17 (1): 9–16.
78. Коханевич ЕВ. и соавт. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей. Нежин: Гидромакс. 2009. 352 с.
79. Крутікова ЕІ. Клітинні фактори локального імунітету шийки матки при фоні та передракових захворюваннях, асоційованих із папіломавірусною інфекцією. ПАГ. 2003; (4):100-104.
80. Кузнецова ЮН, Герасимова НМ, Евстигнеева НП, Тамбулова ВН. Латентная инфекция мочеполовых органов женщин, обусловленная вирусом папилломы человека 16-го и 18 типов. Акушерство и гинекология. 2006; (4): 61-3.
81. Кулаков ВИ. Инфекции, передаваемые половым путем – проблема настоящего и будущего. Акушерство и гинекология. 2003; (6): 45-8.
82. Кулаков ВИ, Прилепская ВН, Паавонен ЙМ. Профилактика рака шейки: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 56 с.
83. Кустаров ВН, Линде ВА. Патология шейки матки. СПб: Гиппократ, 2008. 144 с.
84. Лоя НО. Кольпоскопічно-цитологічні аспекти стану шийки матки у вагітних з деструктивним лікуванням цервікальних інтраепітеліальних неоплазій в анамнезі. Здоров'я жінки. 2015; 9(105):116-118.
85. Мавров И.И. Половые болезни. - Харьков: Факт, 2002. 788 с.
86. Макаренко МВ, Говсеєв ДО, Домбровська СВ, Дідух ТЕ. Алгоритм діагностики захворювань шийки матки, асоційованих з

- папіломавірусною інфекцією, на основі PAP-тесту, системи Бетезда та капсидного тесту. *Здоровье женщины*. 2016; 2(108):28-30.
87. Максимова ВВ. Сравнительные аспекты контрацепции у женщин с кандидозной инфекцией половых путей. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2003; 1(13): 112- 3.
88. Медичні критерії прийнятності використання методів контрацепції. Видання п'яте, 2015 р. / Всесвітня організація охорони здоров'я. Пер. з англ. К.: 2016. 264 с.
89. Мейскенс ФМ, Пател Д. Рак шейки матки. Причина и профилактика. *Опухоли жен. репродукт. сист.* 2010; (4): 58-64.
90. Минкина ГН, Калинина ВС, Гаврикова МВ. [и др.] Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011; (1): 109–13.
91. Миронюк Ю.М. Репродуктивне здоров'я жінок при тривалій внутрішньоматковій контрацепції: Автореф. дис.на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» [Електронний ресурс] / Ю.М. Миронюк; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л.Шупика. — К., 2008. — 16 с.
92. Молочков ВА, Семенова ТБ, Киселев ВИ, Молочков АВ. Генитальные вирусные инфекции. Руководство для венерологов [Текст]. М.:БИНОМ, 2009. – 207 с.
93. Мынбаев ОА, Елисеева МЮ, Доорбар Дж. [и др.]. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009; 8 (3): 69–79.
94. Нагорна ВФ, Москаленко ТЯ, Гриценко АА. Рівень рН – інтегральний показник стану здоров'я статевої системи жінки. *Медицинские аспекты здоровья семьи*. 2015; 6 (92): 16-20.

95. Наказ МОЗ України №59 від 21 січня 2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї». Київ. 2014. 251 с.
96. Назарова НМ, Бестаева НВ, Прилепская ВН. [и др.]. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2012; (5): 10–6.
97. Нарвская ОВ. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2011; 1(1): 15-22.
98. Орлова ВС., Набережнев ЮИ. Нормоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, механизмы его регуляции и дисбиотические варианты. Росс. вестник акушера-гинеколога. 2007; 7 (4): 36–39.
99. Пестрикова [ТЮ](#), Панфилова ЮО. [Онкобелок E7 – маркер персистенции папилломавирусной инфекции у пациенток с хроническим цервицитом](#). Гинекология. 2014; (03): 47-49.
100. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Гормональна контрацепція у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки і папіломавірусним інфікуванням – діагностичні і лікувальні аспекти. Здоровье женщины. 2013; 5 (81): 132–136.
101. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Стратегія і тактика при герпесвірусних ураженнях органів репродуктивної системи. Здоровье женщины. 2012; 5 (71): 69–73.
102. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Особливості ведення хворих із папіломавірусною інфекцією в умовах застосування гормональної контрацепції. Здоровье женщины. 2011; 7 (63):192–196.
103. Пирогова ВІ., Голюк НЯ., Вереснюк НС. Ефективність використання препарату Неотризол у комплексному лікуванні змішаних фонівих уражень шийки матки. [Здоровье женщины](#). 2011; (6): 116–118.

104. Пирогова ВІ, Голюк НЯ, Вереснюк НС. Сучасні тенденції в діагностичній і лікувальній тактиці при фонових захворюваннях шийки матки. *Здоровье женщины*. 2014; 3 (89): 130–134.
105. Пирогова ВИ, Грановская ГВ. Контрацепция, шейка матки и папилломавирусная инфекция: дискуссионные вопросы. *Здоровье женщины*. 2008; (1):144-147.
106. Планирование семьи. Методы контрацепции: Практическое руководство / Под. ред. Э.К.Айламазяна. СПб. «Сотис». 2009. – 182 с.
107. Подзолкова НМ. Гормональная контрацепция: вопросы безопасности и переносимости. *РМЖ*. 2009; 17 (1): 5-10.
108. Подзолкова НМ, Созаева ЛГ, Кошель ЕН. [и др.] Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска. *Проблемы репродукции*. 2008; (1):18-21.
109. Подзолкова НМ, Роговская СИ, Татарчук ТФ. [и др.]. Папилломавирусная инфекция у женщин. Одесса: ТЭС, 2011. – 71 с.
110. Подольский ВВ, Шкиряк-Нижник ЗА, Горovenko НГ. [и др.] Репродуктивное здоровье женщины и оценка его состояния в современных условиях. *Здоровье женщины*. 2002; (3):111-7.
111. Потапов ВО, Стрельцова ТР. Особливості рецепторного апарату епітелія шийки матки у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини, що застосовують оральні контрацептиви. *Медичні перспективи*. 2007; 12 (3): 50-6.
112. Потапов ВО, Шпонька ОВ, Гавриш ЛП. [та ін.]. Епідеміологія та чинники ризику дисплазії й раку шийки матки. *Медико-соціальні проблеми семьи*. 2013; 3 (18):45-49.
113. Потапов ВО, Стрельцова ТР. Особенности иммунного статуса у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека, которые используют оральную контрацепцию. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2007; 4 (33): 150–152.

114. Прилепская ВН, Роговская СИ, Кондриков НИ, Сухих ГТ. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
115. Прилепская ВН, Роговская СИ. Возможности Иопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. Рус. мед. журнал. 2008; 16 (1): 5-9.
116. Прилепская ВН, Кондриков НИ, Ревазова ФС. Контрацепция и здоровье женщины. Акушерство и гинекология. 2009; (1): 3–13.
117. Прилепская ВН. Патология шейки матки и генитальная инфекция. Под ред. ВН. Прилепской. - М.:МЕДпресс-информ, 2008. - 348 с.
118. Прилепская ВН. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс, 2010. 448 с.
119. Прожерина Ю., Широкова И. Гормональная контрацепция как путь к сохранению репродуктивного здоровья. Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники. 2016;(5):39-42. doi:10.21518/1561-5936-2016-5-39-42.
120. Протокол «Доброякісні та передракові процеси шийки матки». Додаток до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004.
121. Редькин ЮВ, Батурова ОГ. Клиническая эффективность комбинации препаратов панавир и индинол в лечении женщин с папилломавирусной инфекцией. Terra medica Nova. 2008; (2): 36–41.
122. Роговская СИ. Современные методы контрацепции. М., 2011. 224 с.
123. Роговская СИ, Аكوпова ЕС, Коган ЕА. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. Русский медицинский журнал. 2011; (20):1238–1243.
124. Роговская СИ, Подзолкова НМ, Минкина ГН, Короленкова ЛИ, Аكوпова ЕС. Новое в кольпоскопии. Гинекология. 2011; 13 (6):14–18.

125. Роговская СИ, Трофимов ДЮ, Коган ЕА, Сабдулаева СХ. Клиническое значение молекулярных маркеров при инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2011; (4): С. 4-10.
126. Роговская СИ. *Практическая кольпоскопия*. 3-е изд., испр. и допол. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 240 с.
127. Роговская СИ. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки [Текст] М.:ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 192с.
128. Роговская СИ, Бебнева ТН, Некрасов ПИ, Полонская Н.Ю. Эффективность терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпесвирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2014; (9):90-97.
129. Роговская СИ, Акопова ЕС, Коган ЕА. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. *Русский медицинский журнал*. 2011; (20): 1238–1243.
130. Родионов ВГ, Шведюк СВ, Семиряд ЮВ. и др. Применение Протефлазида в комплексной терапии папилломавирусной инфекции. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2002; (4):86-90.
131. Рудакова ЕБ. Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз. *Лечащий врач*. 2012; (3): 38-43.
132. Рудакова ЕБ, Белорукова ОГ. Эктопия шейки матки и папилломавирусная инфекция у женщин разных возрастных групп. *Врачебная тактика*. Омский научный вестник. 2012; 1 (108): 5-9.
133. *Руководство по контрацепции*. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 400 с
134. *Руководство по охране репродуктивного здоровья*. М.: Триада-Х, 2009. 568 с.
135. Рыбалко СЛ, Порва ЮИ, Старосила Д.. [и др.] Доклад «Моделирование папилломавирусной инфекции *in vitro* и изучение влияния

- Протефлазида на репродукцию вируса папилломы». *Здоровье женщины*. 2011; 7 (63): 98-103.
136. Рябинкина ТС, Руднева ОД. Сохраняет ли гормональная контрацепция здоровье женщин? Протективные свойства гормональной контрацепции. Информационный бюллетень под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014, 24 с.
137. Рикова О, Богомаз Т. Терминологическая система The Bethesda System 2014 года. Что нового. 3 турботою про жінку. 2017; 2(77):51-52.
138. Семенов ДМ, Новиков ПД, Занько СН, Дмитраченко ТИ. Иммунопатогенетические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека. *Вестник Витебского гос. мед. университета*. 2008; 7 (3): 110-116.
139. Сергиенко ВИ, Бондарева ИБ. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000; с. 256.
140. Скурятіна НГ. Гормональна контрацепція та стан слизової шийки матки в молодих жінок, що не народжували. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016, 2 (2): (44-47).
141. Соловьев АМ, Анискова ИН. Комбинированная терапия заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Лечащий врач*. 2011; (11): 13-6.
142. Сперофф Л., Дарни Ф. Д. Клиническое руководство по контрацепции. М.: Бином, 2009. 432 с.
143. Степаненко ВІ, Коновалова ТС, Степаненко РЛ. Генітальна папіломавірусна інфекція: етіопатогенез, розповсюдженість і клініко-діагностичні аспекти. *Практикуючий лікар*. 2012; (1): 59–66.
144. Сухих ГТ, Прилепская ВН, Трофимов ДЮ, Донников АЕ, Айламазян ЭК, Савичева АМ, Шипицына ЕВ. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза

- урогенитального тракта у женщин (тест ФемофлорR): медицинская технология. М., 2011. 36 с.
145. Суханова АА. Лечение патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста при хронических неспецифических воспалительных заболеваниях женских половых органов. *Здоровье женщины*. 2009; 2 (38):138–142.
 146. Суханова АА, Сиротинская ГИ, Соколова ЕИ. Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины. *Акушерство, гінекологія, генетика*. 2016; 2 (4):12-22.
 147. Тарасова МА. Использование половых стероидных гормонов и их аналогов с контрацептивной и лечебными целями. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; LIX (1): 36–44.
 148. Татарова НА, Мирзабалаева АК, ПетроваСВ. Особенности течения и профилактика кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста, использующих комбинированную гормональную контрацепцию. *Здоровье женщины*. 2010; 6 (52):156-158.
 149. Татарчук ТФ, Сирина НК. Современная тактика ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными неоплазиями. Основные рекомендации EUROGIN 2011. *Репродуктивная Эндокринология*. 2011; (1):78-80.
 150. Татарчук ТФ, Тутченко ТН. Патологія шийки матки. Які завдання стоять перед лікарем гінекологом? *Репродуктивна ендокринологія*. 2013; 1(9):39-48
 151. Ульрих ЕА, Кутушева ГФ, Урманчеева АФ. Онкологические аспекты контрацепции. *Практическая онкология*. 2009;10 (4):254–264.
 152. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Планування сім'ї» Наказ МОЗ України від 21 січня 2014 р. № 59: код доступу <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.

153. Урманчеева АФ, Кутушева ГФ. Гормональная контрацепция и онкологические заболевания. Изд. : Человек. СПб, 2002. 16 с.
154. Хмельницкий ОК. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – СПб.: SOTIS, 2000, С. 82 – 100.
155. Хрянин АА, Решетников ОВ. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. Гинекология. 2013; 15 (5):16–20.
156. Чайка ВК. Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство. Донецк: ООО "Альматео", 2009. 608 с.
157. Чайка ВК, Чайка АВ, Носенко ЕН. [и др.] Сучасні підходи щодо діагностики, профілактики та лікування папіломавірусної інфекції. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2010; 15 (1): 67-75.
158. Чернышова ЛА. Молекулярные методы диагностики папилломавирусной инфекции и рака шейки матки. Consilium medicum Ukraina. 2012; 15-19.
159. Чехун ВФ. Функціональний онкогеном – основа сучасної діагностики та нової стратегії протипухлинної терапії. Онкологія. 2006; 8 (2):96-101.
160. Чуруксаева ОН, Асадчикова ОН, Коломиец ЛА, [та ін]. Гормональные факторы вирус-ассоциированного рака шейки матки. Опухоли жен. репрод. сист. 2010; (4): 54-57.
161. Ша Ша, Сидорова ИС, Унанян АЛ. [и др.] Клинико-анамнестическая характеристика больных с доброкачественными и предраковыми процессами шейки при сочетанной патологии матки. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; (1): 23-26.
162. Шварц ГЯ, Прилепская ВН, Мынбаев ОА. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М.:, 2011. 83 с.

163. Шипицына ЕВ, Золотоверхая ЕА, Юшманова ЕС, Савичева АМ. Диагностика папилломавирусной инфекции в скрининге рака шейки матки. Журнал акуш. и жен. болезней. 2007; (6): 72-75.
164. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. 2-е изд. Под редакцией Роговской СИ, Липовой ЕВ. М.: Изд. Журнала Status Praesens. 2016. с.832.
165. Шульженко АЕ, Зуйкова ИН. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013; (2): 54–60.
166. Юнгер ВІ, Макарчук ОМ. Фонові процеси шийки матки: деякі патогенетичні аспекти проблеми та сучасні методи лікування. Архів клінічної медицини 2010; 1 (16):14-8.
167. ACOG Committee on Practice Bulletins — Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 109: Cervical cytology screening. 2009 Dec; 114:1409.
168. Anttila T. Serotypes of Chlamidia trachomatis and risk for cervical squamous cell carcinoma. JAMA. 2001; 285 (1): 47–51.
169. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Lancet. 2007; Nov 10; 370 (9599):1609-21.
170. Arbyn M, Anttila A, Jordan J. [et al]. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. – Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities, 2008. – 291 p.

171. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Prevalence of 'high risk' human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 69: 223–7.
172. Armstrong C. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Am. Fam. Physician.* 2010;. Aug 1, 82 (3): 288–295
173. Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 185(2): 380-385.
174. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008; Jan 26; 371(9609):303-14.
175. Bernard HU, Calleja-Macias IE, Dunn ST. Genome variation of human papillomavirus types: Phylogenetic and medical implications. *Int J Cancer.* 2006; (118): 1071–6.
176. Berrington A, Jha P, Peto J. [et al.]. Oral contraceptives and cervical cancer. *Lancet.* 2002; (360): 410.
177. Boccardo E, Lepique AP, Villa LL. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2010; 31(11):1905-12.
178. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009 Sep-Oct;15(5):489-98
179. Boulet GA, Horvath CA, Berghmans S. Human Papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; (17): 810–817.
180. Brabin L, Kichehener HC, Stern PL. Implementation of prophylactic HPV vaccination: progress and future challenges. *Exp. Rev. Obstet. Gynec.* 2010; 5(5): 591-603.

181. Bright PL, [Norris](#) TA, [Morrison](#) CS. *et al.* Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. [Contraception](#). 2011; 84 (5) : 512-9.
182. Broccolo F, Chiari S, Piana A. *et al.* Prevalence and viral load of oncogenic human papillomavirus types associated with cervical carcinoma in a population of North Italy. *J Med Virol*. 2009; Feb. 81 (2):278–87.
183. Campbell CMP. [*et al.*] Prevention of Invasive Cervical Cancer in the United States: Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2012; 21 (9): 1402–8.
184. Cameron S. Contraception and gynaecological care. *Best Pract Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2009; 23(2): P.211-220.
185. Carrie A. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Am. Fam. Physician*. 2010; Aug 1, 82 (3): 288–295
186. Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD. [*et al.*] Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2009; (339): 25-69.
187. Chan PK, Chang AR, Cheung JL. Determinants of cervical human papillomavirus infection: Differences between high- and low-oncogenic risk types. *J Infect Dis*. 2002; (185): 28–35.
188. Chan PK, Lam CW, Cheung TH. [*et al.*] Association of human papillomavirus type 58 variant with the risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002; (94): 1249–1301.
189. Cho H, Kim JH. Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: a "see-and-treat" versus threestep strategy. *J. Gynecol. Oncol*. 2009; 20 (3): 164-168.
190. Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up. The Nurses Health Study. *Ann Int Med*. 1994; (120): 821–826.

191. Collins S, Rollason TP, Young LS. [et al.] Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *Europ. J. Cancer.* 2010; 46(2): 405-411.
192. Constandinou-Williams C, Constandinou-Williams C, Collins SI, Roberts S. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful Predictive Marker? A Longitudinal Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;(19):832–7.
193. Cotton SC, Masson LF, Waugh N. [et al.] Lifestyle and socio-demographic factors associated with high-risk HPV infection in UK women. *British J. Cancer.* 2007; 97(1): 133-139.
194. Critchlow CW, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. V. 173, № 2. P. 534–543.
195. Daling JR, Madeleine MM, McKnight B, Carter JJ, Wipf GC, Ashley R, Schwartz SM, Beckmann AM, Hagensee ME, Mandelson MT, Galloway DA The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; Jul; 5 (7): 541-8.
196. Darwish A, Labeeb S, Galal M. [et al.] Cervical changes associated with progestagen-only contraceptives: a team approach. *Contraception.* 2004; (69):121–127.
197. de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer.* 2003;103:705–8.
198. Diakomanolis E, Elsheikh A, Voulgaris Z. [et al.] Cervical intraepithelial neoplasia in the young female. Diagnosis and management. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2001; 22 (3): 236-7.

199. Discacciati MG, Simoes JA, Amaral RG. [et al.] Presence of 20% or more clue cells: an accurate criterion for the diagnosis of bacterial vaginosis in Papanicolaou cervical smears. *Diagn Cytopathol.* 2006; (34): 272–276.
200. Einstein MH, Levie MD, Goldberg Gary L. Cervical intraepithelial neoplasia: An overview of diagnosis and management. *J. Cancer Invest.* 2002. 20 (5): 769-776.
201. Epstein RJ. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003; May 31, 361(9372): 1915. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13531-3;
202. Fowler JR, Sayegh R. Cervical cancer prevention: more than just a Pap in a diverse urban community. *Current Women's Health reviews.* 2005; (1):79-83.
203. Franco E [et al.] Ovarian cancer and oral contraceptives. *Lancet* 2008, 371: 277-8.
204. Frega AP, Stentella A, De Ioris [et al.] Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Lett.* 2003; 196 (2): 127–134.
205. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD003987.
206. Georgala SA, Katoulis C, Befon A. [et al.] Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2006; 113(9): 1088–1091.
207. Ghanem KG, S.Deblina Datta, Elizabeth R. Unger, Michael Hagensee, Judith C. Shlay, Peter Kerndt, Katherine Hsu, Laura A. Koutsky. The Association of Current Hormonal Contraceptive Use with Type-Specific HPV Detection. *Sex Transm Infect.* 2011; Aug; 87(5): 385–388. doi: 10.1136/sextrans-2011-050005

208. Gilliam ML, Neustadt A, Kozloski M, Mistretta S, Tilmon S., Godfrey E. Adherence and acceptability of the contraceptive ring compared the pill among students: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115: 503-10.
209. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon J.A. [et al.] Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16, 18 vaccination. *J. Nat. Cancer Inst.* 2008; 100(5): 308.
210. Gonzalez P, Rodriguez AC,. Porras C. [et al.] Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevent.* 2010; 19(12). 3044-3054.
211. Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, [et al.] Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer.* 2003;88:1713–204,
212. Guaschino S, Benvenuti C. SOPHY project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. *Minerva Ginecol.* 2008; Apr.60(2):105-14.
213. Gupta K, Hillier SL, Hooton TM. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J. Infect. Dis.* 2000; 181(2): 595-601.
214. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1992; Oct; 80(4):708-14.
215. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners. *Oral Contraception Study. BMJ;* 2010; (340): 927
216. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College

- of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007 Sep 29; 335(7621):651. Epub 2007 Sep 11.
217. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, Urrutia RP, Lowery WJ. [et al.]. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid.Rep. Technol. Assess (Full Rep)*. 2013; 212: 1-514.
218. Hannaford PC, Sivasubramaniam Selvaraj, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study *BMJ*. 2007 Sep 29; 335(7621): 651. Published online 2007 Sep 11. doi: 10.1136/bmj.39289.649410.55
219. Hogewoning CJ. [et al.] Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus : a randomized clinical trial. *Int. J. Cancer*. 2003; (107): 811–816.
220. Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin. Drug. Investig.* 2010; (30):749–763.
221. Iljazović E, Ljuca D, Sahimpasić A [et al.] Efficacy in treatment of cervical HPV infection by combination of beta interferon, and herbal therapy in woman with different cervical lesions. *Med. Sci.* 2006; 6 (4): 79–84.
222. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. November 10, 2007; 370: 1609-21.
223. International Collaboration of Epidemiological Studies of ovarian cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008, 371: 303-14.

224. Jahic M, Mulavdic M, Hadzimehmedovic A, Jahic E. Association between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesion of low grade. *Med.* 2013 (2): 94–96.
225. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M. [et al.] European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. Part 2. *Cytopathology.* 2009; 20 (1): 5–16.
226. Kahlenborn C. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(10): 1290–1302.
227. Kjellberg L. [et al.] Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br. J. Cancer.* 2000; (82): 1332–1338.
228. Kluft C, Leuven JA, Helmerhorst FM, Krans HM. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. *Vascul Pharmacol.* 2002; (3): 149–154.
229. Konovalov VA, Kuznetsova IV. Combined oral contraception as method of maintainance of reproductive health. *Obstet. Gynecol.* 2014; (12): 42-47.
230. Lacey JV, Brinton LA, Barnes WA. Use of Hormone Replacement Therapy and Adenocarcinomas and Squamous Cell Carcinomas of the Uterine Cervix. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77 (1): 149–154.
231. Lang JH. New strategy for diagnosis and treatment of gynecological cancer. *Chin. Med. J. (Engl).* 2009; 122 (4): 363-366.
232. Lessard T, Simões JA, Discacciati MG, Hidalgo M, Bahamondes L. Cytological evaluation and investigation of the vaginal flora of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Contraception* 77. 2008; 30–33.
233. Ljuca D, Fatusic Z, Mujagic H. [et al.]. Precarcinoma and early carcinomatous lesions in the uterine cervix and the use of oral contraceptives. *Med. Arh.* 2000; 54 (2):71 - 73.

234. Luciani S, Cabane A, Prieto-Laraa E, Gawryszewski V. Cervical and female breast cancers in the Americas: current situation and opportunities for action. *Bull WHO* 2013; 91:640–649 doi: [http://dx.doi.org/ 10.2471/BLT.12.116699](http://dx.doi.org/10.2471/BLT.12.116699)
235. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, Shera K, McKnight B, Carter JJ, Wipf GC, Critchlow CW, McDougall JK, Porter P, Galloway DA. Human papillomavirus and longterm oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001; (10): 171–177.
236. Mao K, Hughts JP, Kiviat N. [et al.]. Clinical findings among young women genital human papillomavirus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188 (3): 677-684.
237. Marks MA, Gravitt PE, Burk RR, Studentsov Y, Farzadegan H, Klein SL. Progesterone and 17 β -estradiol enhance regulatory responses to HPV 16 VLP in peripheral blood mononuclear cells from healthy women. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; (7):56-58.
238. Meirik O, Farley T. Risk of cancer and the oral contraceptive pill. *BMJ* online. 12. 9. 2007.
239. Mittal A, Rastogi S, Reddy BS. Enhanced immunocompetent cells in chlamydial cervicitis. *J. Reprod. Med.* 2004; 49 (8): 671–677.
240. Mohllajee AP, Curtis KM, Flanagan RG, Rinehart W, Gaffield ML, Peterson HB. Keeping up with evidence: A new system for WHO's evidence-based family planning guidance. *American Journal of Preventive Medicine* 2005; 28:483-490.
241. Monteiro AC, Russomano F, Reis A. [et al.] Effectiveness of see-and-treat for approaching preinvasive lesions of uterine cervix. *Rev. Saude Publica.* 2009; 43(5): 846-850.
242. Montes MB, Ferreira AC, Fenolio JC. [et al.] Effects of oral contraceptives in vaginal cytology. *Pathologica.* 2000; 92 (3): 185 - 188.

243. Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer./ *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004; (16): 27-29.
244. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer.* Mar-Apr 2003; 13(2):103-10.
245. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S, International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study .*Lancet.* 2002 Mar 30; 59(9312):1085-92.
246. Morrison C, Prokorym P, Piquero C, Wakely PE Jr, Nuovo GJ. Oral contraceptive pills are associated with artifacts in ThinPrep Pap smears that mimic low-grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer.* 2003; Apr 25; 99(2):75-82.
247. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, [et al.] Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518–27
248. Munoz N. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case–control study. *Lancet.* 2002 (March 30); (359): 1093–1101.
249. Murta EF. Chlamydia trachomatis, human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervical neoplasia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; (6): 70–3.
250. Nam KH, Kim YT, Kim SR [et al.] Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2009; 20 (1):39-43.
251. Oakeshott P, Aghaizu A, Reid F, Howell-Jones R, Hay PE, Sadiq ST, Lacey CJ, Beddows S, Soldan K. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in

- sexually active women: community based cohort study. *Brit. Med. J.* 2012; (344): 41–8.
252. Disaia PJ, Creasman WT. Клиническая онкогинекология / пер. с англ. / под ред. Е. Г. Новиковой; J. Philip Disaia, T. William Creasman. ООО «Рид Элсивер», 2011. (1): 316 с.
253. Poljak M, Rogovskaya SI, Kesić V [et al.]. Recommendations for cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine.* 2013; 31 (Suppl. 7):80-2.
254. Porras C, Rodriguez AC, Hildesheim A. [et al.] Human papillomavirus types by age in cervical cancer precursors: predominance of human papillomavirus 16 in young women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18 (3): 863-365.
255. Qian YS, Lv W, Sui LH, Wang J Study on the relationship between genesis and development of cervical cancer and the infection of human papillomavirus type 16/18, human herpesvirus II and cytomegalovirus. *J Low Genit Tract Dis.* 2003 Jul; 7 (3): 187-93.
256. Rabe T, Hartschuh E, Wahlstrom T, Höschen K, König S. Endometrial safety of a novel monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen over six cycles. *Contraception.* 2010; Oct.82 (4):358–365.
257. Rahman TS. Tabassum, M. Jahan [et al]. Detection and estimation of human papillomavirus viral load in patients with cervical lesions. *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* 2013; 39 (2): 86–90.
258. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int. J. Gynecol.Obstet.* 2005; (89): 4-12.
259. Sasieni P. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Lancet* 2007; (370): 1591–2.

260. Sasieni P. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Lancet*. 2007; Nov 10;370(9599):1591-2. PMID:17993345 doi: 10.1016/S0140-6736 (07)61667-5.
261. Saslow D, Solomon D, Lawson HW., Killackey M, Kulasingam SL. [et al.] American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012; (4): 137:516.
262. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2013; 11 (1): 41-7.
263. Shepherd JP, Guido R, Lowder JL. Should endocervical curettage routinely be performed at the time of colposcopy? A cost-effectiveness analysis. *J. Low Genit. Tract Dis*. 2014; 18(2):101-8.
264. Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2010; 15 (Suppl. 2): 42–53.
265. Smita JN, Soma D, Madhuri T. [et al.] Colposcopically Observed Vascular Changes in the Cervix in Relation to the Hormonal Levels and Menstrual Cycle. *J. Lower Genital Tract Disease*. 2008; 12(4): 293-9.
266. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J. Adolescent Health*. 2008; 43(4): 34-52.
267. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003; Apr 361(9364):1159-67.
268. Solomon D, Davey D, Kurman R. [et al.] The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; (287): 2114–2119.

269. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107 (2, Suppl. 1): 14–18.
270. Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochem. Soc. Trans.* 2007; 35 (6):1456–60.
271. Strufaldi RL, Pompei M, Steiner ML. [et al.] Effects of two combined hormonal contraceptives with the same composition and different doses on female sexual function and plasma androgen levels. *Contraception.* 2010; Aug. 82 (2): 147–154.
272. Syrjänen K [et al]. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections. *Anticancer Res.* 2006; 26: 4729-40.
273. Syrjanen KJ. Prophylactic HPV vaccines: the finish perspective. *Exp. Review of Vaccines.* 2010; 9(1): 45-47.
274. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA. [et al.] Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev. Medicine.* 2011; (53, suppl. 1): 12-21.
275. Trivers KF. Oral contraceptives and survival in breast cancer patients aged 20 to 54 years. *Epidem Biomarkers Prev.* 2007. 16 (9): 1822–7.
276. Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N, Vishnubhatla S. Aetiology and risk factors of recurrent vaginitis and its association with various contraceptive methods. *Ind J Med Res.* 2010; 131: 83-87.
277. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, [et al]. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 2148–53.
278. Vessey M. [et al]. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet.* 2003, 362: 185-91.
279. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br. J. Cancer.* 2006; 95: 385-9.

280. von Knebel Doeberitz M, Spitkovsky D, Ridder R. Interactions between steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer. *Verh Dtsch Ges Pathol (Germany)*. 1997; (81):233-9.
281. Wang Q, Li X, Wang L, Feng YH, Zeng R, Gorodeski G. Antiapoptotic effects of estrogen in normal and cancer human cervical epithelial cells. *Endocrinology*. 2004; Dec 145(12): 5568-79.
282. Wang SS, Gonzalez P, Porras C. [et al.] Common genetic variants and risk of HPV persistence and progression to cervical cancer. *PLoS ONE*. 2010; 5(1): e 8667.
283. Westhoff CL, Heartwell S, Edwards S, Zieman M, Stuart G, Cwiak C. [et al]. Oral contraceptive discontinuation: do side effects matter? *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2007; 196 (4): 412. e1-6; discussion 412. e6–7
284. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218–26.
285. Wheeler CM. HPV genotypes: implication for worldwide cervical cancer screening and vaccination. *Lancet Oncology*. 2010; 11(11): 1013-4.
286. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. – 4 th edition. – Geneva, 2009.
287. Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal contraception – what kind, when, and for whom? *Deutsches Arzteblatt International* 2011; 108 (28-29): 495 – 506.
288. WHO “Comprehensive Cervical Cancer Control.” A guide to essential practice (2010), http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdf?ua=1.
289. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm. Rep*. 2012; 59 (RR-12): 1-110.

290. Young TK., Lee JM, Hur SY. [et al.] Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer.* 2010; 126 (8): 1903-1909.
291. Zeun S, Lu M, Uddin A. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2009; (14): 221–32.
292. Zsemlye M. Highgrade cervical dysplasia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2008; 35 (4): 615–21.
293. Zuna RE, Shanesmith RP, Dunn ST. [et al]. Association of HPV 16 E6 variants with diagnostic severity in cervical cytology samples of 354 women in a US population. *Int. J. Cancer.* 2009; 125 (11): 2609-13.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Особливості ведення хворих із папіломавірусною інфекцією в умовах застосування гормональної контрацепції. *Здоровье женщины*. 2011; 7 (63): С.192 – 196.
2. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Голюк НЯ. Ефективність використання препарату Неотризол у комплексному лікуванні змішаних фонових уражень шийки матки. *Здоровье женщины*. 2011; 6 (62): С.116 – 8.
3. Пирогова ВІ, Голюк НЯ, Вереснюк НС. Стратегія і тактика при герпесвірусних ураженнях органів репродуктивної системи. *Здоровье женщины*. 2012; 5 (71): 69-73.
4. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Гормональна контрацепція у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки і папіломавірусним інфікуванням – діагностичні і лікувальні аспекти. *Здоровье женщины*. 2013; 5 (81): 132-6.
5. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Голюк НЯ. Сучасні тенденції в діагностичній і лікувальній тактиці при фонових захворюваннях шийки матки. *Здоровье женщины*. 2014; 3 (89): 130-4.
6. Голюк НЯ, Пирогова ВІ. Оцінювання ризику та частота патології шийки матки при ВПЛ-інфікуванні у користувачів гормональної контрацепції. *Здоровье женщины*. 2015; 5(101): 62-5.
7. Пирогова ВІ, Голюк НЯ. Перебіг фонових процесів ектоцервіксу на тлі застосування гормональної контрацепції. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011; 14 (3,ч.2): С.280
8. Голюк НЯ. Патологія шийки матки у жінок, що застосовують гормональну контрацепцію. Матеріали 1-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини», Львів, 4-8 квітня 2011:51-52.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- 1-ї загальноуніверситетської науково-практичній конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини» (Львів, 4-8.04. 2011), тема: «Патологія шийки матки у пацієнток, що застосовують гормональну контрацепцію» (доповідь, тези);

- Міжнародній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (Судак, 10-11.05.2011), тема «Перебіг фонових процесів ектоцервіксу на тлі застосування гормональної контрацепції» (доповідь, тези);

- науково-практичній конференції «Сучасні аспекти перинатальної медицини. Телемедицина в практиці світової та української медичної спільноти» (Львів, 17-19.04.2013.), тема «Перебіг фонових захворювань шийки матки у користувачів КОК» (доповідь);

- всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 03 – 04 квітня 2014 р.);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології» (Чернівці, 16.10.2014), тема «Особливості перебігу фонових захворювань шийки матки у користувачів гормональної контрацепції при інфікуванні папіломавірусом людини» (доповідь);

- SGI 61st Annual Scientific Meeting «Transforming Women's Health via Translational Investigation: a Global Perspective» (Florence, Italy, March 26-29 2014), тема «Risk of Cervical Dysplastic Processes in women who use oral contraceptives» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини» (Дніпро, 26-27.03.2015), тема

«До питання менеджменту користувачів КОК з патологією шийки матки і генітальними інфекціями» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та корекції розладів сексуального здоров'я» (Львів, 16-17.04.2015), тема «Інфекції, що передаються статевим шляхом як чинник репродуктивних і сексуальних розладів» (доповідь);

- регіональній науково-практичній конференції «Гіперпластичні процеси жіночої репродуктивної сфери – від науки до практики» (Івано-Франківськ, 29.11.2016), тема «Сучасні стратегії реабілітації репродуктивної функції жінок при поєднаній гінекологічній патології» (доповідь).