

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Мазур Юлія Юріївна**

УДК: 618.146-007.41-036-036.65-084-078-06:616-006.5-022

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВУВАННЯ  
ЕКТОПІ ШИЙКИ МАТКИ В УМОВАХ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОТИ  
ПІХВИ ТА ПАПІЛОМАВІРУСНОГО ІНФІКУВАННЯ**

**14.01.01 – акушерство та гінекологія**

**22 – Охорона здоров'я**

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

\_\_\_\_\_ Мазур Ю.Ю.

Науковий керівник:

Пирогова Віра Іванівна,

доктор медичних наук, професор

Львів – 2018

## АНОТАЦІЯ

*Мазур Ю. Ю.* Особливості перебігу та профілактика рецидивування ектопії шийки матки в умовах порушень мікробіоти піхви та папіломавірусного інфікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» (022 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів, 2018. – Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, Вінниця, 2018.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування та зниженню частоти рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки у жінок з дисбіозом піхви та папіломавірусним інфікуванням шляхом удосконалення діагностики, лікування та профілактики рецидивів патології шийки матки.

Аналіз літературних джерел показав, що незважаючи на впровадження сучасних діагностично-лікувальних технологій, частота рецидивування ектопії циліндричного епітелію шийки матки складає до 40 %, при цьому неодноразові інвазивні втручання у 13 – 20 % випадків виявляються неефективними. Водночас ектопія циліндричного епітелію шийки матки найчастіше зустрічається у молодих жінок, що не народжували, віком до 25 років, а поширеність патології серед жіночої популяції складає від 14% до 80%. Суттєво знижує можливість досягнення попередження рецидивів ектопії шийки матки відсутність єдиної думки щодо причин та факторів рецидивування ектопії шийки матки, потребують подальшого вивчення та систематизації наявних даних етіопатогенезу, як і уточнення ролі дисбіотичних процесів піхви і папіломавірусного інфікування у виникненні рецидивів ектопії циліндричного епітелію. Таким чином, незважаючи на поширеність і онкологічну предиктивність ектопії циліндричного епітелію шийки матки,

відсутні обґрунтовані профілактично-лікувальні засади ведення пацієток з ускладненою ектопією циліндричного епітелію шийки матки (ЕЦЕ ШМ), що визначає актуальність уточнення чинників ризику та патогенетичних особливостей рецидивування ЕЦЕ шийки матки та обґрунтування диференційованого комплексного поетапного підходу до профілактики та лікування патології.

Проведене на першому етапі дослідження засвідчило, що провідну роль у рецидивуванні ЕЦЕ ШМ відіграють наявність в анамнезі 2 та більше пологів (ВШ=6,11; 95% ДІ:3,68-10,15,  $p=0,0012$ ), гінекологічних захворювань дисгормонального генезу (ВШ=7,53; 95% ДІ:2,94-19,31,  $p=0,0338$ ), хронічних запальних захворювань органів малого тазу (ВШ=13,83; 95% ДІ: 5,46-35,03,  $p=0,008$ ), внутрішньоматкових інструментальних втручань (ВШ=2,96; 95% ДІ: 2,04-4,29,  $p=0,0063$ ), лапароскопічних та лапаротомних втручань на органах малого тазу (ВШ=4,27; 95% ДІ: 2,04-8,91,  $p=0,0469$ ), симптомний, маніфестний перебіг ектопії шийки матки (ВШ=2,19; 95% ДІ: 1,60-3,00,  $p=0,0172$ ).

На другому етапі дослідження обстежено 122 жінки з рецидивом ЕЦЕ ШМ та 30 практично здорових (гінекологічно та соматично) жінок на момент обстеження.

Встановлено, що рецидивуюча ЕЦЕ шийки матки частіше виникає на тлі поєднання кольпіту і цервіциту ( $p<0,0001$ ), супроводжується змінами рН вагінального середовища та порушеннями мікробіоти піхви (аеробного вагініту, бактеріального вагінозу, зменшенням домінування морфотипу *Lactobacillus spp.*, значним поліморфізмом асоціацій мікроорганізмів), що ускладнює процеси епітелізації ектопії. Папіломавірусне інфікування виявляється у 39,3 % пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки, при цьому у кожної третьої пацієтки - декількома генотипами папіломавірусу, найчастіше 16-м (30,4 %), 52-м (16,3 %) та 18-м типами (15,2 %).

Визначено, що для пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки характерним є відносна гіперестрогенемія, зниження рівня ФСГ та відносна

гіпертестостеронемія, порушення гуморальної ланки імунітету, який проявляється дисбалансом імуноглобулінів, зростанням рівня прозапального цитокіну ІЛ-8 при відсутності динамічних змін ІЛ-10, інгібіторного протизапального цитокіна.

Для пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки притаманна значна частота дисгормональної патології репродуктивних органів, що вимагає врахування при розробці діагностично-лікувальних заходів. Встановлено морфологічні особливості рецидивуючої ектопії циліндричного епітелію шийки матки: склерозування підлеглої пластинки сполучної тканини, гіперплазія та паракератоз багат шарового плоского епітелію.

В результаті проведеного дослідження уточнено наукові дані щодо поширеності та факторів ризику рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Отримані нові дані щодо ролі порушень мікробіоти піхви та папіломавірусного інфікування у виникненні рецидивів патології шийки матки.

Доповнено дані щодо імуно-гормональних та ехографічних особливостей репродуктивної системи при розвитку рецидивів ектопії патології шийки матки. Встановлено, що рецидивуючу ускладнену ектопію циліндричного епітелію слід розглядати в контексті запальних та гормональних змін як індикатор порушень репродуктивного здоров'я.

Розширено наявні дані щодо кольпоскопічних, цитологічних і морфологічних характеристик рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Доведено доцільність визначення маркерів Ki-67 і p16INK4a для виявлення підвищеного онкологічного ризику при рецидиві ектопії циліндричного епітелію шийки матки, частота якого складає 16,4 %. Встановлено взаємозв'язок між функціональним станом репродуктивної системи, дисбіотичними процесами піхви, величиною вірусного навантаження при папіломавірусному інфікуванні і рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки.

На основі вивчених імуно-гормональних, ехографічних, мікробіологічних особливостей репродуктивної системи обґрунтовано диференційовані підходи до профілактики і лікування рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Розроблені та впроваджені методи індивідуалізованого поетапного лікування рецидивів ектопії шийки матки з урахуванням стану мікробіоти піхви, типу й інтенсивності папіломавірусного інфікування, змін імуно-гормонального гомеостазу та експресії маркерів Кі-67 і p16INK4a, які дозволили зменшити час повної епітелізації ектопії шийки матки, знизити частоту рецидивування вдвічі та мінімізувати необхідність застосування інвазивних методів лікування рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки.

**Ключові слова:** рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки, вірус папіломи людини, мікробіота піхви, імуногістохімія, профілактика.

## SUMMARY

*Mazur Yu. Yu.* Features of the course and prevention of recurrent ectopia of cervix in conditions of vaginal microbiota and papillomavirus infection. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology (022 - Health protection). - Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2018. - Vinnitsa National Medical University named after M.I.Pirogov, Vinnytsia, 2018.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of treatment and reducing the rate of relapse of the ectopia of cylindrical epithelium of the cervix in women with vaginal dysbiosis and papillomavirus infection by improving diagnosis, treatment and prevention of relapse of the pathology of the cervix.

Analysis of literary sources has shown that despite the introduction of modern diagnostic and therapeutic technologies, the frequency of relapse of the ectopia of the cylindrical epithelium of the cervix is up to 40%, with repeated invasive interventions in 13 - 20% of cases are ineffective. At the same time, the ectopia of the cervix is most common in young non-birth-old women, under 25 years of age, and the prevalence of pathology among the female population ranges from 14% to 80%. Significantly reduces the possibility of preventing cervical ectopic relapse prevention, there is no consensus on the causes and factors of relapse of the cervical ectopic, requiring further study and systematization of available data for etiopathogenesis, as well as clarifying the role of dysbiotic vaginal processes and papillomavirus infection in the occurrence of relapses of epidemic of cylindrical epithelium. Thus, in spite of the prevalence and oncological prediction of the ectopia of the cylindrical epithelium of the cervix, there are no substantiated prophylactic and therapeutic principles for the management of patients with complicated ectopy of the cervix, which determines the relevance of refinement of risk factors and pathogenetic features of recurrent ectopy of the cervix and justification a differentiated, integrated, step-by-step approach to the prevention and treatment of pathology.

The first phase of the study showed that the presence in the history of ectopy of cervix plays a leading role in the presence of 2 or more genera (RR 6.11, 95% CI: 3.68-10.15,  $p = 0.0012$ ), gynaecological diseases dyshormonal genesis (RR 7.53; 95% CI: 2.94-19.31;  $p = 0.0338$ ); chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (RR 13.83; 95% CI: 5.46-35.03,  $p = 0.008$ ), intrauterine instrumental interventions (RR 2.96; 95% CI: 2.04-4.29,  $p = 0.0063$ ), laparoscopic and laparotomic interventions in the pelvic organs (RR 4.27; 95% CI: 2.04-8.91,  $p = 0.0469$ ), symptomatic manifestation of ectopia of the cervix (RR 2.19, 95% CI: 1.60-3.00,  $p = 0.0172$ ).

At the second stage of the study, 122 women with recurrent ectopia of the cervix and 30 virtually healthy (gynecologic and somatic) women at the time of the survey were screened.

It has been established that recurrent ectopia of the cervix more often occurs in the background of the combination of colpitis and cervicitis ( $p < 0.0001$ ), accompanied by changes in the vaginal pH of the vagina and violations of vaginal microbiota (aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, decreased dominance of the morphotype *Lactobacillus* spp., Significant polymorphism of microorganism associations ), which complicates processes of epithelization of ectopia. Papillomavirus infection is detected in 39.3% of patients with recurrent ectopia of the cervix, with each third patient having several genotypes of papillomavirus, most often 16 (30.4%), 52 (16.3%) and 18 types (15.2%).

It has been determined that for patients with relapsing ectopia of the cervix it is characteristic of relative hyperestrogenemia, a decrease in the level of FSH and relative hypertestosteronemia, a violation of the humoral immune system, which manifests itself imbalance of immunoglobulins, an increase in the level of proinflammatory cytokine IL-8 in the absence of dynamic changes in IL-10, an inhibitory anti-inflammatory cytokine .

For patients with relapsing ectopia of the cylindrical epithelium of the cervix, there is a significant frequency of dyshormonal pathology of reproductive organs, which requires consideration when developing diagnostic and therapeutic measures. The morphological features of the recurrent ectopia of the cylindrical epithelium of the cervix of the uterus: sclerosis of the adjacent plate of connective tissue, hyperplasia and pareceratosis of the multilayered flat epithelium are established.

As a result of the study, scientific data on the prevalence and risk factors for recurrent ectopia of the cylindrical epithelium of the cervix has been refined.

New data on the role of violations of vaginal microbiota and papillomavirus infection in the occurrence of relapse of the pathology of the cervix have been obtained. The data on immunohormonal and echographic features of the reproductive system in the development of relapses of ectopia of the pathology of the cervix are supplemented. It has been established that recurrent complicated ectopy of cylindrical epithelium should be considered in the context of

inflammatory and hormonal changes as an indicator of reproductive health disorders.

Existing data on colposcopic, cytological and morphological characteristics of relapses of ectopia of cylindrical epithelium of the cervix have been expanded. The expediency of determining the markers of Ki-67 and p16INK4a for the detection of an increased oncological risk in the relapse of the ectopic of the cylindrical epithelium of the cervix, the frequency of which is 16.4%. The relationship between the functional state of the reproductive system, the dysbiotic processes of the vagina, the magnitude of the viral load in the papillomaviral infection and the relapse of the ectopia of the cylindrical epithelium of the cervix have been established.

Based on the studied immunohormonal, echographic, microbiological features of the reproductive system, differentiated approaches to the prevention and treatment of relapses of ectopy of the cylindrical epithelium of the cervix are substantiated. The methods of individualized, stepwise treatment of relapses of cervical ectopic taking into account vaginal microbiotype, type and intensity of papillomavirus infection, changes in immune-hormonal homeostasis and expression of markers KI-67 and p16INK4a have been developed and implemented, which allowed to reduce the time of complete epithelization of cervical ectopic, reduce the frequency of recurrence twice and minimize the need for invasive treatments for relapse of ectopic of the cervix.

**Key words:** recurrence ectopia of the cervix, human papillomavirus, vaginal microbiote, immunohistochemistry, prophylaxis.

#### **Список публікацій здобувача за темою дисертації:**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пирогова ВІ, Мазур ЮЮ, Шурпяк СО, Малачинська МЙ. Оцінювання ефективності препарату Поліжинакс у лікуванні змішаних бактеріальних вагінітів у жінок з ектопією шийки матки. *Здоров'є жінчини*. 2016; 4:102-7.



2. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Сучасні погляди на рецидивування ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Вісник проблем біології і медицини. 2016;4(1):42-6.

3. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Репаративна терапія при рецидивах ускладненої ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Здоров'є жінщини. 2017;10:58-62.

4. Пирогова ВІ, Мазур ЮЮ, Шурпяк СО. Оптимізація тактики ведення пацієток з ускладненою ектопією шийки матки. Здоров'є жінщини. 2017;3:86-92.

5. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Особливості тактики ведення пацієток з ектопією шийки матки на тлі аеробного вагініту. Здоров'є жінщини. 2018;4:23-29.

6. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Оцінка стану біоценозу піхви у пацієток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки в умовах інфікування вірусом папіломи людини. Здоров'є жінщини. 2018;6:37-41.

7. Мазур ЮЮ. Ультрасонографічні особливості репродуктивних органів у жінок з рецидивом ектопії шийки матки. Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(144):184-8.

8. Mazur YuYu, Pyrohova VI. Analysis of complicated cervical ectopy clinical course and recurrence. «EUREKA: Health Sciences». 2018; 1:17-26.

9. Мазур ЮЮ. Перспективи застосування препарату «Фемхіл» для оптимізації лікування рецидиву ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Тези за матеріалами: Х Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної медицини»; 2016 Лис. 25; Запоріжжя. Запоріжжя, 2016. с. 40-41.

10. Мазур ЮЮ. Стан мікробіоти піхви та особливості цитологічної картини у жінок з рецидивуючою ускладненою ектопією шийки матки. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики»; 2018 Тра. 11-12; Дніпро. Дніпро; 2018. с. 52-54.

11. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Патоморфологічні характеристики рецидивуючої ускладненої ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; 2018 Бер. 1-2; Тернопіль. Тернопіль; 2018. с.80-81.

12. Мазур ЮЮ. Порухення вагінального мікробіому як чинник ризику рецидивів ектопії шийки матки. Матеріали XIV з'їзду акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах»; 2016 Вер. 22-23; Київ. Київ; 2016. с. 19-20.

13. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Кольпоскопові особливості шийки матки у жінок репродуктивного віку із вперше виниклою та рецидивом ектопії шийки матки. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2016 Гру. 9; Полтава. Полтава; 2016.с.73-74.

14. Мазур ЮЮ. Раціональні підходи до профілактики рецидивів ектопії шийки матки. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; 2017 Бер. 2-3; Тернопіль. Тернопіль; 2017. с. 55-56.

15. Мазур ЮЮ. До питання рецидиву ектопії шийки матки у жінок пізнього репродуктивного віку. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики»; 2017 Лис. 16-17; Івано-Франківськ-Яремче. Івано-Франківськ; 2017. с. 39-40.

16. Мазур ЮЮ. Клінічна картина ектопії шийки матки у жінок пізнього репродуктивного віку. Матеріали симпозиуму з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу»; 2017 Кві. 6; Львів. Львів; 2016. с. 62-63.

17. Мазур ЮЮ. Клінічні особливості ектопії шийки матки у жінок у менопаузі. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії»; 2017 Жов. 27-28; Львів. Львів; 2017. с. 34-37.

18. Mazur YuYu. Immune status peculiarities in patients with recurrent complicated cervical ectopy. Материалы 72-й Научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины»; 2018 Май 11-12; Самарканд. Самарканд; 2018. с. 293.

## ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	12
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, РЕЦИДИВУВАННЯ ТА ТАКТИКУ ВЕДЕННЯ ЕКТОПІЇ ЦИЛІНДРИЧНОГО ЕПІТЕЛІЯ ШИЙКИ МАТКИ (оглід літератури).....	21
1.1. Фонові процеси шийки матки у сучасній гінекологічній практиці	21
1.2. Неускладнений перебіг ектопії циліндричного епітелію шийки матки: особливості діагностики та тактики ведення.....	24
1.3.Клінічні особливості ускладненого перебігу ектопії циліндричного епітелію шийки матки.....	35
1.4.Основні сучасні засади ведення пацієток з ускладненою ектопією циліндричного епітелію.....	43
1.5.Рецидивуюча ектопія шийки матки: етіопатогенез, сучасні діагностико-лікувальні підходи, превентивні заходи.....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1. Комплекс клініко-параклінічних обстежень досліджуваної когорти пацієток.....	57
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ РЕЦИДИВУВАННЯ ЕКТОПІЇ ЦИЛІНДРИЧНОГО ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ.....	65
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНОЇ КОГОРТИ ПАЦІЄНТОК.....	79
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВАГІНАЛЬНОГО БІОЦЕНОЗУ, ЦИТОЛОГІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ПАПІЛОМАВІРУСНОГО	

ІНФІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТОК З РЕЦИДИВОМ ЕКТОПІЇ ЦИЛІНДРИЧНОГО ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ.....	94
5.1. Стан мікробіоти піхви та цитологічної картини у жінок з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки.....	94
5.2. Оцінка поширеності інфікування вірусом папіломи людини з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки.....	105
РОЗДІЛ 6. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТОК З РЕЦИДИВОМ ЕКТОПІЇ ЦИЛІНДРИЧНОГО ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ.....	109
6.1. Кольпоскопічні особливості ектопії шийки матки.....	109
6.2. Ультрасонографічні особливості репродуктивних органів при наявності ектопії шийки матки.....	116
6.3. Імуно-гормональний гомеостаз пацієнток з ектопією шийки матки..	123
6.4. Морфологічні та імуногістохімічні характеристики шийки матки при ектопії циліндричного епітелію.....	130
РОЗДІЛ 7. ОБГРУНТУВАННЯ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ЕКТОПІЄЮ ЦИЛІНДРИЧНОГО ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ.....	136
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	157
ВИСНОВКИ.....	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	175
ДОДАТОК А.....	200
ДОДАТОК Б.....	203

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

AB	–	Аеробний вагініт
BB	–	Бактеріальний вагіноз
BKR	–	Високий канцерогенний ризик
ВІЛ	–	Вірус імунодефіциту людини
ВПЛ	–	Вірус папіломи людини
ВШ	–	Відношення шансів
ЕЦЕ	–	Ектопія циліндричного епітелію
ЗПСШ	–	Захворювання, що передаються статевим шляхом
ІЕЛ	–	Індекс ефективності лікування
ІПСШ	–	Інфекції, що передаються статевим шляхом
КОК	–	Комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	–	Лютеїнізуючий гормон
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
ПВІ	–	Папіломавірусне інфікування
РШМ	–	Рак шийки матки
УПМ	–	Умовно-патогенні мікроорганізми
ФСГ	–	Фолікулостимулюючий гормон
ЦЕ	–	Циліндричний епітелій
AGC-US	–	Атипові клітини залозистого епітелію неясного значення
ASC-H	–	Клітини плоского епітелію з атипією
ASC-US	–	Клітини плоского епітелію з атипією неясного значення
CIN	–	Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, дисплазія
CIS	–	Carcinoma in situ (преінвазивний рак)
HSIL	–	Інтраепітеліальне ураження високого ступеня злякисності
LSIL	–	Інтраепітеліальне ураження низького ступеня злякисності
NILM	–	Негативний щодо інтраепітеліального ураження і злякисності

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Проблеми вчасної діагностики, адекватного, ефективного лікування та реабілітації пацієнток з патологією шийки матки зберігають свою актуальність для науки та практики, що зумовлено багатогранністю етіопатогенезу, високою поширеністю, негативним впливом на репродуктивне здоров'я та аспектами онкопrevenції (Кондратюк В. К. і співав., 2013; Овсянникова Т.В., Макаров І.О., 2013, Огрязко І.Н., 2015). Одне із перших місць серед амбулаторних гінекологічних захворювань займають фонові (доброякісні) патологічні процеси шийки матки, частка яких у структурі патології шийки матки складає від 30 до 70% залежно від контингенту обстежених пацієнток та не має тенденції до зниження (Коханевич Е. В., 2009; Прилепская В.Н., 2013).

Ектопія циліндричного епітелію (ЕЦЕ) шийки матки найчастіше зустрічається у молодих жінок, що не народжували, віком до 25 років (Чайка В. К. і співав., 2013; Купчак І. М., 2015), а поширеність ЕЦЕ серед жіночої популяції складає від 14% (Суханова А.А., 2009; Tang X et al., 2014) до 80% з прогресивним зниженням частоти після 40 років (Татарчук Т. Ф., Тутченко Т. Н., 2013; Bright P. et al., 2011; Narin R. et al., 2015).

Незважаючи на впровадження сучасних діагностично-лікувальних технологій, частота рецидивування ЕЦЕ залишається високою і складає до 40% (Говсеев Д. А., 2014; Булавенко О.В. і співав., 2017), при цьому неодноразові інвазивні втручання при ЕЦЕ у 13 – 20% випадків виявляються неефективними (Щербина Н. А., Говсеев Д. А., 2014; Озолиня Л. А, 2015; Роговская С. И. і співав., 2015; Vetrano G et al., 2010).

Водночас на сьогодні не існує єдиної думки щодо причин та факторів рецидивування ЕЦЕ шийки матки, потребують подальшого вивчення та систематизації наявні дані етіопатогенезу, як і уточнення ролі дисбіотичних процесів піхви і папіломавірусного інфікування у виникненні рецидивів ектопії циліндричного епітелію (Бенюк В. О. і співав., 2013; Шпікула Н. Г. і

співав., 2014; Пирогова В.І. і співав., 2017; Гнатко О. П. і співав., 2018; Mitra A. et al., 2016; Mitchell L. et al., 2017). Аналіз сучасної літератури свідчить, що незважаючи на поширеність і онкологічну предиктивність процесів ЕЦЕ шийки матки, відсутні обґрунтовані профілактично-лікувальні засади ведення пацієнок з ускладненою ектопією ЦЕ шийки матки, що визначає актуальність уточнення чинників ризику та патогенетичних особливостей рецидивування ЕЦЕ шийки матки та обґрунтування диференційованого комплексного поетапного підходу до профілактики та лікування патології.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.**

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і розробка заходів для корекції виявлених порушень» (№ держреєстрації 0114U004779) і «Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди» (№ держреєстрації 0117U001075).

**Мета дослідження** – підвищення ефективності лікування та зниження частоти рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки у жінок з дисбіозом піхви та папіломавірусним інфікуванням на підставі удосконалення та впровадження диференційованих методів профілактики і лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити чинники ризику та частоту рецидивування ектопії циліндричного епітелію шийки матки.
2. З'ясувати особливості мікробіоти піхви, поширеність та тип папіломавірусного інфікування у жінок з рецидивами ектопії циліндричного епітелію шийки матки.



3. Вивчити імуно-гормональні та ехографічні особливості репродуктивної системи у жінок із рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки.
4. Проаналізувати кольпоскопічні, цитологічні та морфологічні особливості ускладненої ектопії циліндричного епітелію шийки матки.
5. Удосконалити, впровадити та оцінити ефективність диференційованих методів профілактики і лікування рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки.

*Об'єкт дослідження* – рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки.

*Предмет дослідження* - клініко-анамнестичні, цитологічні, кольпоскопічні, імуно-гормональні, морфологічні особливості рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки, мікробіота піхви, папіломавірусне інфікування, імуногістохімія шийки матки, маркери проліферації

*Методи дослідження:* клінічні, цитологічні, кольпоскопічні, ультрасонографічні, імунохемілюменісцентні, молекулярно-біологічні, морфологічні, імуногістохімічні, математико-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В результаті проведеного дослідження уточнено наукові дані щодо поширеності та факторів ризику рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки.

Отримані нові дані щодо ролі порушень мікробіоти піхви та папіломавірусного інфікування у виникненні рецидивів патології шийки матки.

Доповнено дані щодо імуно-гормональних та ехографічних особливостей репродуктивної системи при розвитку рецидивів ектопії патології шийки матки. Встановлено, що рецидивуючу ускладнену ектопію циліндричного епітелію слід розглядати в контексті запальних та гормональних змін як індикатор порушень репродуктивного здоров'я.

Розширено наявні дані щодо кольпоскопічних, цитологічних і морфологічних характеристик рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Доведено доцільність визначення маркерів Ki-67 і p16INK4a для виявлення підвищеного онкологічного ризику при рецидиві ектопії циліндричного епітелію шийки матки, частота якого складає 16,4 %.

Встановлено взаємозв'язок між функціональним станом репродуктивної системи, дисбіотичними процесами піхви, величиною вірусного навантаження при папіломавірусному інфікуванні і рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі вивчених імунно-гормональних, ехографічних, мікробіологічних особливостей репродуктивної системи обґрунтовано диференційовані підходи до профілактики і лікування рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Розроблені та впроваджені методи індивідуалізованого поетапного лікування рецидивів ектопії шийки матки з урахуванням стану мікробіоти піхви, типу й інтенсивності папіломавірусного інфікування, змін імунно-гормонального гомеостазу та експресії маркерів Ki-67 і p16INK4a, які дозволили зменшити час повної епітелізації ектопії шийки матки, знизити частоту рецидивування вдвічі та мінімізувати необхідність застосування інвазивних методів лікування рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки.

Результати дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм впроваджено у роботу акушерсько-гінекологічних відділень м. Львова та області, Тернопіль, Чернівці, Волинської області. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в 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 виконано інформаційно-патентний пошук, аналіз

зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Особисто автором проведено формування когорти обстежених жінок, вивчення стану мікробіоти піхви, імуно-гормонального гомеостазу та поширеності інфікування вірусом папіломи людини у жінок з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Клінічне, кольпоскопічне та цитологічне обстеження 122 пацієнток з рецидивом ектопії шийки матки та 30 жінок без гінекологічної і соматичної патології, забір матеріалу для бактеріологічних, молекулярно-біологічних, гормональних, морфологічних досліджень виконувались особисто автором або за його безпосередньої участі.

Обробка результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, створення комп'ютерної бази даних, статистична обробка отриманих 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.

У роботах, виконаних у співавторстві, дисертанту належали вибір напрямку досліджень, проведення клініко-лабораторного обстеження жінок, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. Дисертант не використовувала результати та ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2017), симпозіумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу» (Львів, 2017), засіданні Молодіжного фахового товариства акушерів та гінекологів України UNTOG в рамках Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука»

(Одеса, 2017), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ-Яремче, 2017), всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2018), розширеному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, 2018).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 18 робіт, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України, рекомендованих ДАК України, 1 – в іноземних періодичних виданнях, 11 – у матеріалах і збірниках наукових конгресів та конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках комп'ютерним друком українською мовою і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаної літератури налічує 232 джерела, з них – 125 кирилицею і 107 латиницею. Робота ілюстрована 40 таблицями і 34 рисунками.

## **РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, РЕЦИДИВУВАННЯ ТА ТАКТИКУ ВЕДЕННЯ ЕКТОПІЇ ШИЙКИ МАТКИ (огляд літератури)**

### **1.1 Фонові процеси шийки матки у сучасній гінекологічній практиці**

Визначальним критерієм здоров'я нації на даний час є стан репродуктивного здоров'я жіночого населення. На сучасному етапі патологічні стани шийки матки займають провідне положення в структурі гінекологічної захворюваності. За результатами епідеміологічних досліджень, у кожної 4-ої пацієнтки, що звертається у медичний заклад акушерсько-гінекологічного профілю, діагностують патологію шийки матки [51, 76].

Проблеми вчасної діагностики, адекватного, ефективного лікування та реабілітації пацієнток з патологією шийки матки зберігають свою актуальність для науки та практики, що зумовлено багатогранністю етіопатогенезу, високою поширеністю, негативним впливом на репродуктивне здоров'я та аспектами онкопrevenції [71, 72].

Фонові (доброякісні) патологічні процеси шийки матки займають одне із перших місць серед амбулаторних гінекологічних захворювань, їх частка у структурі патології шийки матки складає від 30 до 70% залежно від контингенту обстежених пацієнток та не має тенденції до зниження [80].

До доброякісних патологічних процесів шийки матки належать такі стани, при яких зберігається нормоплазія епітелію, тобто відбувається правильний мітотичний поділ епітеліальних клітин, їх диференціація, дозрівання та ексфоліація [64]. Сюди відносять ектопію циліндричного епітелію (ЕЦЕ) шийки матки, доброякісну зону трансформації, екзо- і ендоцервіцити, справжню (істинну) ерозію, ектропіон, просту лейкоплакію (без атипії), поліп шийки матки, ендометріоз, гострокінцеві та плоскі кондиломи, гіпертрофію шийки матки та її старі розриви [55, 103].

Етіопатогенез розвитку фонових процесів шийки матки доволі складний та зазвичай передбачає наявність симультанного і/або послідовного впливу декількох чинників. Вкрай важливу роль у даному контексті відіграє інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ), що вражає лише поверхневі шари епітелію шкіри та слизових оболонок і здатен викликати їх надмірну проліферацію. Серед усіх ідентифікованих типів ВПЛ 34 асоціюють із виникненням різних захворювань аногенітальної ділянки, зокрема, саме ВПЛ 6 та 11 типу викликають появу гострокінцевих кондилом. Певну роль у патогенезі доброякісних захворювань шийки матки відіграють також і порушення гормонального гомеостазу, що характеризуються змінами концентрації та балансу статевих гормонів. Так, високий рівень андрогенів та прогестерону сприяють виникненню порушень процесів диференціювання багатошарового плоского епітелію. Наявність гіперестрогенії може спричиняти, зокрема, посилену проліферацію усіх шарів багатошарового плоского епітелію, його потовщення та надмірне ороговіння.

Патологія шийки матки супроводжується також і змінами в імунній системі. Встановлено тісний зв'язок між станом місцевого та системного імунітету, ступенем морфологічних змін та особливостями перебігу захворювань шийки матки [102]. Важливе місце в етіопатогенезі фонових процесів шийки матки посідають порушення мікробіоценозу піхви, що виявляються у 9–25% клінічно здорових жінок та у 45–86% жінок з гінекологічною патологією. Зміни біологічного бар'єру при вагінальному дисбіозі обумовлюють підвищення інфікування не тільки збудниками, що передаються статевим шляхом, але і умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ). Дисбіотичні прояви підтримують патологічні процеси, знижують захисні властивості піхви, а після виконання внутрішньоматкових маніпуляцій та операцій становлять загрозу виникнення гнійно-септичних ускладнень [106].

Серед інших чинників відзначимо вагому роль травматичних пошкоджень шийки матки різного генезу, що викликають порушення

міжклітинних взаємодій, метаболічних процесів, трофіки тканин та створюють сприятливі умови для активації умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів [71].

Таким чином, до основних факторів ризику виникнення фонових процесів шийки матки відносять: вік  $\geq 27$  років; пізнє менархе (у  $\geq 15$  років); ранній початок статевого життя; значна кількість статевих партнерів та сексуальна активність, ігнорування бар'єрних методів контрацепції; рання перша вагітність;  $\geq 4$  вагітностей в анамнезі;  $\geq 2$  пологів per vias naturalis; акушерський (розриви шийки матки у пологах) та ятрогенний травматизм; перенесені захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ) в анамнезі; ендокринні захворювання, порушення гормонального гомеостазу; недотримання правил особистої гігієни [43, 50].

Фонові процеси шийки матки, як правило, мають окреслені клінічні ознаки та виявляються при візуальному огляді. Комплекс діагностичних заходів, рекомендований нормативними актами МОЗ України при обстеженні пацієнток з патологією шийки матки, включає основні та додаткові (за наявності показів) методи обстеження. До основних методів віднесені: збір даних анамнезу, огляд шийки матки у дзеркалах, цитологічне дослідження, кольпоскопія, бімануальне піхвове дослідження, а також морфологічне дослідження цілеспрямованого біопсійного матеріалу.

Бактеріоскопічне та бактеріологічне, вірусологічне, гормональне, кольпоцитологічне дослідження, а також сонографія органів малої миски належать до додаткових методів обстеження [67, 219].

Загальні принципи лікування фонових процесів шийки матки, сформульовані Бохманом Я. В. (1964), не втрачають своєї актуальності і на сьогодні та передбачають ліквідацію патологічного вогнища на шийці матки, а також тих запальних, дисгормональних, імунодепресивних, дисметаболічних змін в організмі, які сприяють його виникненню та підтриманню тривалого перебігу.

## **1.2. Неускладнений перебіг ектопії циліндричного епітелію шийки матки: особливості діагностики та тактики ведення**

Як було відзначено вище, до фонових процесів шийки матки традиційно відносять й наявність циліндричного епітелію на вагінальній порції шийки матки (ЕЦЕ), тактика ведення даного стану, попри його поширеність, досі залишається неоднозначною [8].

У процесі вдосконалення методів діагностики, а також дослідження сутності самого процесу ЕЦЕ шийки матки змінювалася і термінологія. Збірним поняттям «ерозія» шийки матки» до появи кольпоскопічного методу діагностики називали гіпереровану ділянку ектоцервіксу, розташовану навколо зовнішнього зіву. Термін «псевдоерозія» вперше був запропонований Ruge C. і Veit J. (1878) для опису ділянок шийки матки, вкритих циліндричним епітелієм. Глазунов И. Ф. (1947), Яковлева И. А. (1969, 1978) запропонували «псевдоерозію» шийки матки називати «ендоцервікозом», підкреслюючи при цьому її дисгормональне походження (цим терміном досі широко користуються патологи) [5, 90].

Натомість на сьогодні загальноприйнятим у вітчизняній та зарубіжній літературі є саме термін «ектопія», що найбільш точно відображає клінічну сутність даного процесу.

Патологічні, у тім числі і доброякісні, процеси шийки матки представлені у ряді класифікацій, що базуються на різноманітних критеріях (клінічних, морфологічних, кольпоскопічних та інших) та їх поєднанні.

У вітчизняній гінекологічній практиці досі доволі широко застосовується класифікація, запропонована Коханевич Е. В. (1997) (табл. 1.1).



**Кольпоскопічна класифікація патологічних процесів шийки матки  
(Коханевич Е. В., 1997) [67]**

№	Категорія	Стани шийки матки
I.	Доброякісні (фонові) патологічні процеси	<p>1. Ектопія циліндричного епітелію: а) дисгормональна; б) посттравматична.</p> <p>2. Доброякісна зона трансформації (зона доброякісної метаплазії): а) незавершена зона трансформації; б) завершена зона трансформації.</p> <p>3. Запальні процеси шийки матки: а) екзоцервіцит; б) ендоцервіцит.</p> <p>4. Справжня ерозія.</p> <p>5. Доброякісні поліпоподібні утворення.</p> <p>6. Ендометриоз шийки матки.</p>
II.	Передракові стани шийки матки	<p>1. Проста лейкоплакія.</p> <p>2. Поля дисплазії: а) багатошарового сквамозного епітелію; б) метаплазованого призматичного епітелію.</p> <p>3. Папілярна зона дисплазії: а) багатошарового сквамозного епітелію; б) метаплазованого призматичного епітелію.</p> <p>4. Передпухлинна зона трансформації.</p> <p>5. Конділоми.</p> <p>6. Передракові поліпи.</p>
III.	Преклінічний рак шийки матки	<p>1. Проліферуюча лейкоплакія.</p> <p>2. Поля атипового епітелію.</p> <p>3. Папілярна зона атипового епітелію.</p> <p>4. Зона атипової трансформації.</p> <p>5. Зона атипової васкуляризації.</p>
IV.	Клінічно виражений рак	<p>1. Екзофітна форма.</p> <p>2. Ендофітна форма.</p> <p>3. Змішана форма.</p>

У світовій гінекологічній практиці при оцінці стану шийки матки широко використовується класифікація Міжнародної федерації патології шийки матки та кольпоскопії (IFCPC), прийнята у 2011 році у м. Ріо-де-Жанейро (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

### Номенклатура IFCPC, Ріо-де-Жанейро (2011) [135]

№ п/п	Базові поняття	Інтерпретація	
1	2	3	
I.	Нормальна кольпоскопічна картина	Багатошаровий плоский епітелій: а) зрілий; б) атрофічний. Циліндричний епітелій: а) ектопія; б) метапластичний епітелій (наботові кісти; відкриті залози (крипти); в) децидуоз (при вагітності).	
II.	Абнормальна кольпоскопічна картина	Загальні принципи	Локалізація ураження: в межах або поза зоною трансформації; відповідність циферблату годинника. Розміри ділянки ураження: в процентному співвідношенні з шийкою із зазначенням уражених квадрантів.
		Ступінь I (слабковиражене ураження), найчастіше відповідає LSIL або ASC-US	Тонкий ацетобілий епітелій з нерівними нечіткими краями а) ніжна мозаїка; б) ніжна пунктація.

## Продовження таблиці 1.2

1	2	3	
		Ступінь II (виражене ураження), найчастіше відповідає HSIL або карциномі	Щільний ацетобілий епітелій з чіткими контурами (швидке побіління). Ацетобілий щільний обідок навколо відкритих залоз. а) груба мозаїка; б) груба пунктація; в) ознака внутрішньої межі (inner border sign); г) ознака гребеня або горбистості (ridge sign).
		Неспецифічні ознаки	а) лейкоплакія (кератоз, гіперкератоз); б) ерозія; в) фарбування розчином Люголя (проба Шиллера): йодпозитивна / йоднегативна
III.	Підозра на інвазію	Атипові судини. Додаткові ознаки: «ламкі» судини; нерівна поверхня; екзофітні ураження; ділянки некрозу, виразкування.	
IV.	Інші кольпоскопічні картини	вроджена зона трансформації; кондиломи; наслідки проведеного раніше лікування; стеноз; вроджені аномалії; запалення; поліпи; ендометріоз.	

Заслуговує уваги той факт, що наявність ЕЦЕ шийки матки, згідно вищенаведеної класифікації, трактується як нормальна кольпоскопічна картина, а у Міжнародній класифікації хвороб десятого перегляду (МКХ-10) як нозологічні одиниці представлені лише ерозія та ектропіон шийки матки (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

**Клініко-морфологічна класифікація захворювань шийки матки  
(Міжнародна класифікація хвороб – X перегляд (1992)) [64]**

Шифр	Стан шийки матки
1	2
Клас XIV. Хвороби сечостатевої системи (N 00-N 99)	
N 72	Запальна хвороба шийки матки Цервіцит, ендочервіцит, екзоцервіцит 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
<b>N 86</b>	<b>Ерозія і ектропіон шийки матки Декубітальна (трофічна) виразка шийки матки. Виворіт шийки матки. Виключено їх поєднання з цервіцитом</b>
N 87	Дисплазія шийки матки. Виключена карцинома <i>in situ</i> шийки матки (D 06)
N 87.0	Слабо виражена дисплазія шийки матки. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія I ступеня
N 87.1	Помірна дисплазія шийки матки. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія II ступеня
N 87.2	Різко виражена дисплазія шийки матки, не класифікована в інших рубриках Різко виражена дисплазія БДУ Виключена інтраепітеліальна неоплазія III ступеня із згадуванням (або без нього) про різко виражену дисплазію (D 06)

## Продовження таблиці 1.3

1	2
N 87.9	Дисплазія шийки матки неуточнена
N 88	Інші незапальні захворювання шийки матки. Виключені: запальні хвороби шийки матки (N 72), поліп шийки матки (N 84.1)
N 88.0	Лейкоплакія шийки матки
N 88.1	Старий розрив шийки матки Злуки шийки матки Виключена теперішня акушерська травма (0 71.3)
N 88.2	Стриктура і стеноз шийки матки Виключена як ускладнення пологів (0 65.5)
N 88.3	Недостатність шийки матки. Обстеження і допомога при (передбачуваний) істміко-цервікальній недостатності поза вагітністю
N 88.4	Гіпертрофічне подовження шийки матки
N 88.8	Інші уточнені запальні хвороби шийки матки. Виключена: теперішня травма (0 71.3)
N 88.9	Незапальна хвороба шийки матки неуточнена

Найчастіше ЕЦЕ шийки матки діагностують у молодих жінок, що не народжували, віком до 25 років (у 52,2-90% випадків) [128]. У світі, за даними різних авторів, поширеність ЕЦЕ серед жіночого населення складає від 14-50 % [153, 187] і до 80% з прогресивним зниженням рівня виявлення після 30 і 40 років [139]. ЕЦЕ шийки матки є рідкою знахідкою у жінок у постменопаузі – під впливом прогресивного зниження рівня естрогенів багатошаровий плоский епітелій повністю покриває ектоцервікс, зміщуючи перехідну зону вглиб цервікального каналу [152].

У пацієнток з пологами виключно *per vias naturalis* ЕЦЕ діагностують частіше, ніж у жінок, які народжували шляхом кесарського розтину, що ймовірно пов'язано з травматизацією шийки матки у вагінальних пологах [144].

Локалізація та площа ЕЦЕ шийки матки варіюється від наявності окремих ізольованих острівців циліндричного епітелію до великих ділянок, що можуть займати усю вагінальну порцію шийки матки [89]. ЕЦЕ удвічі частіше визначається на передній, але може локалізуватись і водночас на обох губах шийки матки. Відмінності у розмірах ЕЦЕ пов'язані з інтенсивністю проліферації циліндричного епітелію та підлеглої стромі, а також міграцією плоского епітелію, похідного урогенітального синуса, з нижньої третини піхви на шийку матки у плода під час його внутрішньоутробного розвитку [51, 171, 177, 207].

Зміщення перехідної зони на ектоцервікс у внутрішньоутробному періоді вважається нормальним етапом розвитку шийки матки та пояснюється гормональним впливом естрогенів (зокрема, естрадіолу-17 $\beta$ ), що продукуються материнським організмом [180]. При цьому ЕЦЕ шийки матки, які виникли в період внутрішньоутробного розвитку, можуть зберігатися до препубертатного віку (до 22-25 років), що не вважається відхиленням від норми (вроджена ЕЦЕ) [96].

Фізіологічною (за умов кольпоскопічної та цитологічної норми) вважається також ЕЦЕ шийки матки, що виникла під час вагітності та на тлі прийому комбінованих естрогенвмісних гормональних оральних контрацептивів (КОК) [182, 193, 231]. Поширеність ЕЦЕ зростає і серед жінок із високим паритетом [165]. Більше того, за сучасними уявленнями, наявність неускладненої ЕЦЕ шийки матки у дівчат та жінок репродуктивного віку також не є патологією [48, 135].

У випадку неускладненого перебігу шляхом регенерації та загоєння реалізуються механізми епідермізації ЕЦЕ шийки матки. У процесі регенерації заміщення відбувається в напрямку від периферії ЕЦЕ до

зовнішнього зіву з базального зародкового шару багатошарового плоского епітелію [166].

Основне значення в заміщенні циліндричного епітелію ЕЦЕ на багатошаровий плоский відіграє процес метаплазії. При метаплазії багатошаровий плоский епітелій утворюється за рахунок проліферації дрібних резервних клітин циліндричного епітелію [82, 85]. Припускається, що процес метаплазії ініціюється зміною рівня рН вагінального середовища з  $>4,7$ , що відзначається у препубертаті, до  $<4,5$ , типового для жінок репродуктивного віку, та впливом прогестерону лютеїнової фази менструального циклу [148, 173].

Процеси регенерації та метаплазії доволі тривалі (заміщення циліндричного епітелію відбувається в середньому за 12-18 місяців) [123] і безпосередньо залежать від стану гомеостазу організму. Порушення гомеостатичних механізмів на різних рівнях регуляції (міжклітинні взаємодії, гуморальний, імунний, нейротрофічний) ведуть до порушення та спотворення стереотипної кінетики процесу [107].

Під впливом різних несприятливих факторів (імунологічних (зміни реактивності організму, імунодефіцитні стани, порушення реакцій гіперчутливості уповільненого типу чи антитілоутворення та ін.), гормональних (гіперестрогенія), інфекційних захворювань та відповідно змін рівня рН вагінального вмісту) процеси регенерації та метаплазії можуть порушуватися. Чим триваліший процес, тим більше можливостей виникнення атипових змін метаплазованого епітелію [96, 107]. Незрілий епітелій зони трансформації особливо вразливий до несприятливих екзо-та/або ендогенних впливів у перші роки після дебюту статевого життя [12, 40, 79].

Згідно деяких досліджень, для здорових жінок з наявною ЕЦЕ шийки матки притаманні вищі рівні цервіковагінальних прозапальних і регуляторних цитокінів та хемокінів у порівнянні з такими, у яких ЕЦЕ виявлено не було [175]. Водночас частина дослідників висуває припущення,

що тканинам з циліндричним епітелієм, який формує ЕЦЕ, притаманна нижча клітинно-опосередкована імунна відповідь у порівнянні з такою багат шарового плоского епітелію у тієї ж пацієнтки [152].

Зазвичай у жінок з фізіологічною ЕЦЕ шийки матки скарг немає; у випадку симптомного перебігу найчастіше відзначається збільшення серозних виділень з піхви у кількості (що пояснюється підвищеною секрецією слизу цервікальним епітелієм в умовах вагінального середовища), лейкорея, диспареунія, а також контактні кровомазання, зокрема у вагітних [142, 144, 165, 172, 187]. Narin R. зі співавторами припускають, що існує зв'язок між розміром ЕЦЕ шийки матки та виникнення контактних кровомазань. Так, дослідники виявили, що за наявності ЕЦЕ діаметром більше, ніж 3,5 мм, зростає ризик виникнення посткоїтальних кровотеч (з чутливістю 70% та специфічністю 76% відповідно) [197].

Діагностика ЕЦЕ шийки матки зазвичай не складає труднощів, однак все ж доволі багато її аспектів досліджені недостатньо або є дискусійними, потребуючи подальшого вивчення [47].

У клінічній практиці для діагностики ЕЦЕ широко застосовують різноманітні інструментальні методи дослідження (методом вибору досі залишається кольпоскопія), інформативність яких коливається від 32% до 87%, однак відсутність узгодженості в оцінці їх прогностичної значимості вимагає розробки та імплементації нових методів діагностики у даного контингенту пацієнток [30, 53, 103, 121].

При кольпоскопії поверхня ЕЦЕ червоного кольору, оксамитова, має сосочкову структуру. У порівнянні з оточуючим багат шаровим плоским рівень циліндричного епітелію може бути нижчим. Елементи ЕЦЕ мають вигляд гроноподібних утворів кулястої або продовгуватої форми, різних розмірів, блистять і чіткіше візуалізуються після обробки розчином оцтової кислоти (грона біліють); при цьому розчином Люголя ЕЦЕ практично не забарвлюється. На думку більшості авторів, вроджена і набута ЕЦЕ



кольпоскопічно мають однакову традиційну картину. Всередині кожного сосочка може візуалізуватися судинна петля.

При вагітності та на тлі прийому КОК у межах ЕЦЕ можуть виникнути поліпозні зміни у вигляді гіперплазованих набряклих довгих сосочків. З огляду на добру васкуляризацію діагностика у таких випадках іноді може бути ускладненою. У подібних ситуаціях гіпертрофовані сосочки легко сплутати з початковими формами екзофітних кондилом. Найкращим та найшвидшим способом для диференційної діагностики у даному випадку служить реакція на оцтову кислоту - кондиломи реагують активніше і набувають інтенсивного білого забарвлення [10, 57, 89, 99, 115].

Позаяк порушення гормонального гомеостазу є одним із ключових факторів виникнення ЕЦЕ, остання нерідко поєднується з порушеннями менструальної функції (опсо-, олігоменорея), ендометріозом, міомою матки, гіперплазією стромы яєчників [60, 72], що дає підстави для більш прецизійного обстеження даної категорії пацієнток [33].

Питання інвазійного лікування неускладненої ЕЦЕ досі залишається полем для дискусій [163]. У даному контексті заслуговує уваги масштабне дослідження Peyton F.W. зі співавторами. Серед 13 897 жінок з діагностованою ЕЦЕ профілактичну абляцію шийки матки (діатермокоагуляцію) було виконано 6364 пацієнткам. При подальшому спостереженні у 81 осіб у групі жінок, що не отримали інвазійного лікування, було діагностовано *carcinoma in situ* (CIS) чи інвазійний рак шийки матки (РШМ) (27 на 1000 жінок), натомість у групі жінок, яким була виконана абляція, CIS було діагностовано лише у 3 жінок (0,5 на 1000 жінок) і не виявлено жодного випадку інвазійного РШМ. Серед інших переваг профілактичної абляції шийки матки було відзначено зменшення виділень з піхви у кількості, кращу толерантність до КОК та позитивний вплив на репродуктивне здоров'я пацієнток [203].

У даному контексті заслуговують на увагу дослідження останніх років, у яких було описано нову популяцію клітин ембріонального походження,

отриманих із перехідної зони (squamous columnar junction (SCJ) cells). Ці клітини мають унікальну кубоїдну морфологію та експресують специфічні біомаркери: Krt7, AGR2, CD63, MMP7 і GDA. На відміну від багатошарового плоского епітелію шийки матки та аногенітального тракту, SCJ-клітини не є вразливими до ВПЛ упродовж усього його життєвого циклу, однак здатні депонувати вірус протягом тривалого часу [127, 169, 170].

Herfs M. зі співавторами вважають, що саме SCJ-клітини у більшості, якщо не в усіх, випадків є джерелом CIN 2, CIN 3 та РШМ і не здатні регенерувати після абляції перехідної зони та зони трансформації [127, 169]. Дослідники припускають, що елімінація SCJ-клітин не зможе запобігти інфікуванню ВПЛ та його морфологічній маніфестації (CIN 1), однак може дозволити уникнути неопластичної трансформації [168].

На сьогодні все ж більшість дослідників схиляються до думки, що за умов безсимптомного неускладненого перебігу (в умовах кольпоскопічної та цитологічної норми) ЕЦЕ шийки матки не потребує лікування і підлягає динамічному спостереженню (огляд гінеколога раз на 6-12 місяців з контролем результатів цитологічного дослідження) [67, 103, 142, 144, 188, 226].

### **1.3. Клінічні особливості ускладненого перебігу ектопії циліндричного епітелію шийки матки**

До ускладненої форми ЕЦЕ шийки матки відноситься поєднання її із запальними процесами нижнього відділу статевих шляхів, іншими фоновими та передраковими процесами, а також з порушенням епітеліально-стромальних співвідношень шийки матки (у цих випадках ЕЦЕ трактується як ектропіон) [83].

До провідних факторів ускладненого перебігу ЕЦЕ шийки матки відносять порушення біоценозу піхви та шийки матки; механічні та хімічні

впливи на шийку матки; соціально обумовлений фактор в поєднанні з наявністю в анамнезі запальних процесів геніталій [41].

Вивчаючи особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнок з ускладненим перебігом ЕЦЕ шийки матки, Гришанович Р. В. відзначила у даної когорти жінок достовірно швидший дебют статевого життя, більшу кількість статевих партнерів, у 3,1 рази частіше застосування методів екстреної контрацепції та у 4,3 рази більшу кількість переривань небажаної вагітності у порівнянні із умовно здоровими жінками групи контролю [29].

Спектр скарг у пацієнок з ускладненим перебігом ЕЦЕ є доволі широким і включає: наявність патологічних виділень зі статевих шляхів різноманітного характеру (слизисті, слизисто-гнійні, водянисті, молочного характеру, пінисті з неприємним запахом, контактні (посткоїтальні) кровомазання, ациклічні кров'янисті виділення з піхви), свербіж, печію, відчуття дискомфорту у ділянці зовнішніх статевих органів, дизуричні розлади, ниючий біль у нижніх відділах живота [60].

За даними різних науковців, ускладнений перебіг відзначають у більш, ніж третини пацієнок з діагностованою ЕЦЕ. Kumari M. зі співавторами, вивчаючи кольпоскопічні особливості у пацієнок з ЕЦЕ, у 68% випадків встановили наявність нормальної кольпоскопічної картини, натомість у 30% жінок було виявлено ацетобілі та йоднегативні ділянки, патологічні зміни судинної мережі, мозаїку та пунктацію [126]; подібні результати представлені і у дослідженні Bangal V.V. зі співавторами [179]. Patil P. та співдослідники виявили наявність патологічних змін шийки матки при кольпоскопії у 41,6% пацієнок з ЕЦЕ [202]. Згідно даних дослідження Лемякиной Е. В., ЕЦЕ поєднувалась із запальними процесами шийки матки і/або піхви у 31,3-32,8% обстежених пацієнок [62].

Встановлено, що тривале існування ЕЦЕ шийки матки може підвищувати ризик інфікування збудниками інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСП), зокрема хламідіями [150, 195], цитомегаловірусами [147], ВІЛ [204] та ВПЛ [56, 184, 221]; деякі дослідники

припускають, що наявність ЕЦЕ корелює з хронічним, рецидивуючим цервіцитом, ймовірно сприяючи підвищенню тривалості його перебігу [144, 172, 228], а також може поєднуватися та впливати на перебіг аеробного вагініту [190] і бактеріального вагінозу [72, 178].

При співставленні отриманих даних про хламідійну інфекцію з характером захворювання шийки матки, виявлено, що в кожній другій інфікованої пацієнтки з лейкоплакією, кондиломами та в усіх з діагностованим ендометріозом шийки матки в анамнезі була ЕЦЕ, з приводу чого було виконано діатермокоагуляцію [92, 220]. З огляду на тропність хламідій до циліндричного епітелію, а також їх здатність депонуватися в тканинах шийки матки протягом тривалого часу, не можна виключити, що «вхідними воротами» цієї інфекції є саме ЕЦЕ [6]. Так, зокрема Dowe G. зі співавторами було висунуто припущення, що безпосередньо ЕЦЕ шийки матки є незалежним фактором ризику інфікування *C. trachomatis* [161].

Рядом дослідників виявлено достовірний зв'язок між наявністю ЕЦЕ шийки матки та статевим шляхом інфікування ВІЛ [146, 194, 217]. Так, у ВІЛ-інфікованих жінок встановлено достовірний зв'язок між наявністю ЕЦЕ шийки матки та детекцією РНК ВІЛ у цервіковагінальних виділеннях [194, 217]. Інші імунологічні фактори, що можуть сприяти інфікуванню ВІЛ, включають CD4 позитивні Т-хелпери та експресію хемокінового рецептора CCR5, які також були частіше виявлені у циліндричному епітелії ендоцервіксу у порівнянні із багатошаровим плоским епітелієм екзоцервіксу та вагіни [155, 175, 183, 230].

Значна тривалість процесу метаплазії створює сприятливі умови для інфікування ВПЛ та його персистенції у подальшому, позаяк для життєдіяльності вірусу необхідними є клітини у стані реплікації та диференціації, що і спостерігається в активній зоні трансформації [35, 159, 173, 189, 212, 223, 224]. Так, за даними Li C. та співавторів, наявність ЕЦЕ шийки матки достовірно підвищує ризик інфікування ВПЛ (ВШ, 1,79) [184]. Hwang L. Y. зі співавторами, досліджуючи дану проблему, виявили, що

швидкість плоскоклітинної метаплазії у пацієток з ЕЦЕ шийки матки становить у середньому 4,2% на рік; кожен 1% метапластичних змін на місяць підвищує ризик інфікування ВПЛ 16 типу на 17% у подальші 4-8 місяців (особливо за умов зміни статевого партнера протягом останніх 4-12 місяців) [174].

Саме серед жінок віком до 25 років поширеність папіломавірусного інфікування (ПВІ) є найвищою – 23,2% [140], піковий вік інфікування ВПЛ у статеві активних дівчат складає близько 20 років [191], що на думку дослідників пояснюється, зокрема, наявністю ЕЦЕ у значній частини даного контингенту [174]. У даному контексті заслуговує уваги і дослідження Мельниковой А. Г. зі співавторами, які виявили, що 46,8% жінок з ЕЦЕ шийки матки віком до 24 років інфіковані ВПЛ, причому найчастіше визначався саме ВПЛ 16 типу [65].

Мусаходжаева Д. зі співавторами у пацієток з ЕЦЕ шийки матки на тлі ПВІ найчастіше визначали ВПЛ 16, 18, 31 та 33 типу, не здійснюючи проте поділу даного контингенту жінок за ознакою вперше діагностованої чи рецидиву ЕЦЕ [196]. Схожі результати отримані і Вауган А. зі співавторами: окрім ВПЛ 16 та 18 типу, дослідниками діагностовано у даної когорти пацієток також ВПЛ 6, 54, 58 та 59 типів. У 34,1% пацієток було виявлено інфікування одразу декількома типами ВПЛ [129]. Окрім того, у декількох крос-секційних дослідженнях, зокрема і серед жінок старшого віку, встановлено значимий достовірний зв'язок між наявністю ЕЦЕ шийки матки та поширеністю ПВІ, зокрема ВПЛ 16 [141, 209] та навіть частіше 18 типу [192], асоційованого, як відомо, з виникненням аденокарциноми шийки матки [130].

Castle P. та співдослідниками було виявлено достовірний зв'язок між зростанням частоти інфікування ВПЛ високого канцерогенного ризику (ВКР) (рід  $\alpha$ , вид 9) та збільшенням розмірів ЕЦЕ шийки у жінок молодого віку і водночас достовірний позитивний зв'язок між інфікуванням ВПЛ низького

канцерогенного ризику (рід  $\alpha$ , види 3/15) та зменшенням розмірів ЕЦЕ у пацієнток старшого віку [141].

Овсянкина Н.Л. припускає, що основним фактором патологічного перебігу ЕЦЕ є саме наявність ПВІ з переважанням високоонкогенних типів (зокрема 18 типу) [70]. Sarkar P. K. та співавтори виявили достовірний зв'язок між наявністю ЕЦЕ шийки матки та CIN: так, як мінімум у 17,0% пацієнток з ЕЦЕ було діагностовано і дисплазію шийки матки [210]. Подібні результати отримано і іншими дослідниками: класи мазків ASC-US, ASC-H, AGC і безпосередньо LSIL та HSIL за системою Bethesda (2001) частіше виявлялись у пацієнток з ЕЦЕ, ніж у жінок, у яких даний стан був відсутнім [136, 178]. Згідно результатів дослідження Андреевой Н. А. та співавторів, у 44,3% обстежених жінок з діагностованим ПВІ було виявлено і наявність ЕЦЕ шийки матки [4]. Згідно даних сучасних досліджень, ВПЛ здатний до самоелімінації із організму протягом 1-8 місяців; у підлітків та молодих жінок у 80-90% випадків цей процес, як і регресія наявної ВПЛ-асоційованої патології шийки матки, відбувається значно швидше. Визначальну роль у даному процесі відіграє реалізація функції CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> лімфоцитів [45, 154, 160, 229].

Вкрай важливе значення має той факт, що механізми та терміни елімінації ВПЛ безпосередньо залежать від наявності/відсутності конфаундінг-факторів, які сприяють як персистенції вірусу, так і реалізації його онкогенного потенціалу. Серед вивчених кофакторів папіломавірусної інфекції виділяють: молодий вік; ранній сексуальний дебют; велику кількість статевих партнерів; високий паритет; травматизація шийки матки внаслідок артифіційних абортів та у пологах; паління; тривале застосування КОК; коінфікування *S. trachomatis*, *Tr. vaginalis*, *G. vaginalis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *S. albicans*; імунодефіцитні стани, зокрема спричинені наявністю автоімунних захворювань, прийомом імунодепресивних препаратів; наявність хронічних інфекцій; тривалі стреси [45, 88, 154, 229].

Висунуто припущення, що в сучасних умовах ускладнена ЕЦЕ шийки матки протікає на тлі порушень місцевого імунного статусу та змін мікробіоценозу піхви, однак наявні дані про стан місцевого та загального імунного статусу у пацієток з ЕЦЕ шийки матки неоднозначні та потребують подальшого вивчення. Деякі автори вважають, що у пацієток з ЕЦЕ спостерігаються порушення інтегральності епітеліально-клітинного моношару, дисбаланс нормальної мікрофлори, пригнічення факторів місцевого імунітету піхви, що призводить до зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок репродуктивного тракту [22, 87].

Юнгер В. І. та співавтори припускають, що фонові процеси шийки матки, і безпосередньо ЕЦЕ, супроводжуються різноплановими порушеннями в системі місцевого імунітету, що проявляється зниженням концентрації IgA, sIgA і підвищенням IgG та М та свідчить про формування вторинного імунодефіциту у даної категорії пацієток [125].

Дані зміни можуть потенціюватися і наявністю ПВІ. Так, Муслимова С. А. висловила припущення, що у даної категорії пацієток характерні спільні закономірності в зміні імунологічних показників у шийковому секреті порівняно зі здоровими жінками: підвищення загальної кількості лейкоцитів, посилення лізосомальної активності та внутрішньоклітинного киснезалежного метаболізму нейтрофілів, зниження резерву їх бактерицидної функції, а також активності фагоцитозу [66].

У фізіологічних умовах продукція про- та протизапальних цитокінів є необхідною для підтримання протимікробного захисту шийки матки в стані постійної активації. Динамічна рівновага цитокінового профілю зв'язана з достатньо високою активністю гуморальної або Th2-ланки імунної відповіді [28, 81]. Деякі автори припускають, що при ЕЦЕ шийки матки на тлі ПВІ та вагінального дисбіозу виявляється більш високий, ніж у пацієток без ЕЦЕ, рівень проліферативної активності базальних та парабазальних клітин, при цьому відзначено дисбаланс імунної системи за показниками клітинного

імунітету (CD4, CD8, CD3) інтерферонового статусу, вмісту цитокінів та sIgA [93].

Згідно результатів дослідження Говсеева Д. А., при вивченні загального імунного статусу у всіх обстежених жінок з ЕЦЕ шийки матки у периферичній крові було виявлено знижений абсолютний та відносний рівень лімфоцитів, Т-загальних лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>-клітин) і Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>-клітин), відзначено збільшення відсоткового вмісту Т-клітин супресорів (CD8<sup>+</sup>- і CD11b<sup>+</sup>- клітин), також констатовано зниження у 2 рази індексу співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів, збільшення в крові відсоткового вмісту В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>-клітин). При вивченні імуноглобулінів сироватки крові дослідником встановлено підвищення концентрації IgG та зниження концентрації IgA. Також у сироватці крові пацієнток спостерігалось підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів і комплементу. При вивченні цитокінового статусу встановлено наявність цитокінового дисбалансу, пов'язаного з підвищенням рівня прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6 і TNF-α (гіперпродукція останнього є одним із основних механізмів активації інфекційного процесу при його переході з латентного стану у фазу клінічних проявів) та зниженням рівня IL-10 і IFN-γ [1, 24, 25].

Визначення сироваткового рівня IL-10 та TGF-β1 може мати вагоме значення у випадку верифікованого інфікування ВПЛ пацієнток з ЕЦЕ шийки матки, позаяк підвищені рівні даних цитокінів створюють спрятливі умови для уникнення імунної відповіді за рахунок формування імуносупресивного стану у цервікальному середовищі жінок з ПВІ та підвищенням ризику виникнення CIN у подальшому [218].

При дослідженні особливостей місцевого імунітету Щербина Н. А. зі співавторами виявили збільшення відсоткового вмісту мононуклеарних клітин, числа макрофагів та В-лімфоцитів, а також зниження біоцидної активності макрофагів у поєднанні з підвищеною продукцією в міжклітинний простір агресивних кисневих радикалів. Порушення функціональної і



біоцидної активності макрофагів, на думку дослідників, може індукувати виникнення та підтримувати наявний патологічний процес [120, 122].

Деякі дослідники також висловлюють припущення, що порушення стану мікробіоти піхви, зокрема домінування *C. albicans* є сприятливим чинником тривалого існування ЕЦЕ [219]. За даними Шпікули Н. Г. зі співавторами у пацієток з ЕЦЕ шийки матки на тлі вагінального дисбіозу частіше виявляються *Enterobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp., *Candida* spp. та їх асоціації; при аналізі абсолютних концентрацій УПМ при ЕЦЕ переважали *G. vaginalis*/*P. bivia*/*Porphiromonas* spp., *Eurobacterium* spp., *Candida* spp. і *Enterobacterium* spp. [118]. Натомість згідно результатів дослідження Огрізко И. Н., у пацієток з ЕЦЕ на тлі порушень вагінального біоценозу найчастіше визначалися *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* та *G. vaginalis* [72]. Аль касы Мей газы, при дослідженні стану біоценозу піхви на тлі інфікування ВПЛ у даного контингенту пацієток було виявлено найвищі концентрації *G. vaginalis*/*P. bivia*/*Porphiromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veilonella* spp./*Dialister* spp., *Peptostreptococcus* spp. [2].

Такі розбіжності результатів, отриманих різними дослідниками, можна пояснити як значним поліморфізмом умовно-патогенної флори при порушеннях стану мікробіоти піхви у пацієток з ЕЦЕ шийки матки, так і не врахуванням варіантів клінічного перебігу ЕЦЕ.

Проблема порушень біоценозу піхви у пацієток з ЕЦЕ є доволі складною та потребує комплексного підходу, позаяк вагінальний дисбіоз у даного контингенту може, з одного боку, порушувати стан цервіковагінального бар'єру, сприяючи інфікуванню ППСШ (зокрема, ВПЛ), а з іншого - створювати сприятливі умови для персистенції ВПЛ та подальшого розвитку й прогресування СІН [3, 46, 108, 133, 134, 176, 191].

При кольпоскопії, окрім вищеописаних ознак наявності ЕЦЕ шийки матки, можуть виявляти зміни, притаманні для цервіциту (набряк, гіперемія слизової оболонки шийки матки, розширені субепітеліальні судини, легка травматизація і кровоточивість при контакті, наявність виділень різного

характеру у склепіннях та на стінках піхви, при проведенні проби Шиллера шийка матки фарбується нерівномірно, пістряво, з характерною крапчастістю йоднегативних та йодпозитивних ділянок); ПВІ (ділянки ацетобілого епітелію, йодпозитивні мозаїка та пунктація (найбільш специфічні ознаки), шилоподібні вирости епітелію, атипові судини); лейкоплакії (наявність білуватих бляшок, гладких або незначно піднятих над оточуючими тканинами, з чіткими межами, проба Шиллера завжди негативна) [9, 63, 89, 227].

Дискутабельним залишається питання тактики ведення пацієнток з ускладненою ЕЦЕ на тлі ПВІ за умов відсутності диспластичних змін шийки матки. Перспективним у цьому контексті є вивчення діагностичного значення маркерів проліферації p16INK4a та Ki-67 у даного контингенту пацієнток [132, 143, 162]. Білок p16INK4a пригнічує активність циклін-залежних кіназ, які регулюють G<sub>1</sub>-фазу клітинного циклу. Експресія цього білка в нормальних клітинах обмежена, однак при ПВІ онкобілок E7 інактивує регулятор клітинного циклу - білок ретинобластоми, що призводить до його деградації і, в подальшому, обумовлює надлишкову експресію p16INK4a [131]. Інактивація гена ретинобластоми спричиняє накопичення в клітинах білка p16, який є одним із регуляторів клітинного циклу, і викликає дискаріоз. Інактивація гена супресора p53 зумовлює порушення p53-індукованого апоптозу, порушення нормального контролю клітинного циклу. Білок Ki-67 – маркер клітинної проліферації, наявний у клітинах, що перебувають у фазах клітинного циклу (пізній G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> і M), але не в клітинах, що знаходяться в стані спокою (у фазі G<sub>0</sub> та ранній G<sub>1</sub>). Підвищення експресії онкобілка Ki67 супроводжує інтенсифікацію проліферації [52, 112, 157]. Одночасне виявлення p16 INK4a (білка, що регулює життєвий цикл клітин) і Ki-67 (маркера клітинної проліферації) дозволяє визначити не тільки наявність вірусних білків у клітині, а й ступінь порушень клітинної регуляції у відповідь на персистенцію вірусу, а також допомагає виявити ВПЛ-інфіковані клітини з онкогенною трансформацією

[23, 232]. Імуногістохімічний метод виявлення клітинного протеїну p16INK4a є високоефективним майже у 100% випадків при CIN I, II [138, 186], однак дослідження при рецидивах ектопії циліндричного епітелію і їх прогностична цінність в плані онкопrevenції на даний момент відсутні [18, 21, 32, 92].

#### **1.4. Сучасні принципи ведення пацієток з ускладненою ектопією циліндричного епітелію шийки матки**

Лікування ускладненої ЕЦЕ повинно бути превентивним щодо РШМ, радикальним, але водночас щадним для забезпечення збереження анатомо-функціональної повноцінності шийки матки, яка в значній мірі визначає стан репродуктивної системи. Пріоритетною в сучасних умовах є розробка функціонально безпечних методів лікування неускладнених (симптомних) і ускладнених форм ЕЦЕ [123]. Оптимальні методи лікування фонових процесів шийки матки у молодих жінок, які не народжували, повинні бути такими, що поєднують ефективний вплив на патологічний процес з відсутністю травматичного пошкодження шийки матки, і не мати негативного впливу на репродуктивне здоров'я жінки та майбутній перебіг пологів [58].

Консервативне лікування ускладненої ЕЦЕ традиційно включає протизапальну терапію та застосування антибактеріальних, антимікотичних, противірусних, антисептичних середників, препаратів інтерферону (у випадку ПВІ) з подальшою корекцією мікробіоти піхви біологічними препаратами з живих біфідо- та лактобактерій. У разі виявлення порушень гормонального гомеостазу застосовують КОК протягом 3-6 місяців; лікування супутніх гормонозалежних гінекологічних захворювань (у випадку їх наявності) здійснюють згідно нозологічних форм [11, 44, 67, 86].

Серед інвазійних методів лікування на сьогодні найчастіше застосовують хімічну коагуляцію (ефективність методу сягає 67,1-90,0%, однак у 32,9-45,9% пацієток у подальшому діагностують виникнення

рецидиву); діатермохірургічний метод (діатермокоагуляція, діатермоексцизія, діатермоконізація), який попри високу ефективність (у 76,7-97,0% випадків) характеризується як доволі значною частотою ускладнень різного спектру, що виникають у 6,2-50,0% пацієток, так і рецидивів (до 55,0%); кріохірургічний метод, серед переваг якого виділяють безболісність та безкровність маніпуляції, відсутність склеротичних та атрофічних змін шийки матки після втручання, ефективність методу становить близько 67,0% та залежить від площі деструкції, виникнення рецидивів відзначають у 60,0-87,0% пацієток; лазерна терапія, однак частота рецидивів після лікування лазером досягає 17,0-66,7 % [42, 69, 80, 151]; радіохвильова хірургія, аргоноплазмова абляція та лазерну вапоризацію тощо [91, 105, 172, 185, 216, 225].

Однією із причин ускладнень та рецидивів ЕЦЕ шийки матки є нехтування тим фактом, що будь-який вид деструкції тканин шийки матки є симптоматичним лікуванням і не впливає на етіологічний фактор та патогенез захворювання [113, 124].

У розвитку інфекційних ускладнень після інвазійних втручань особливе місце займає стан умовно-патогенної флори цервікального каналу та піхви. В умовах операційного стресу, у результаті деструкції тканин, на тлі дисбіозу статевих шляхів ще до оперативного втручання, підвищується ризик розвитку гнійно-запальних ускладнень у післяопераційному періоді [59, 84, 101].

Консервативне лікування ектропіону шийки матки, на думку дослідників, не є доцільним, позаяк самостійне заміщення ділянки ЕЦЕ багатошаровим плоским епітелієм відзначається вкрай рідко (не більш, ніж у 6% випадків). Рубцеві деформації сприяють розвитку нейротрофічних розладів у тканинах шийки матки, які супроводжуються локальним погіршенням кровообігу, що у свою чергу сприяє виникненню гіперплазії та ангіоматозу. Водночас виконання тільки деструкції ектропіону шийки матки без усунення її деформації матиме тимчасовий ефект [80].

При виборі тактики лікування, особливо інвазійного, слід враховувати, що наявність хронічного, рецидивуючого цервіциту може суттєво знизити ефективність лікувальних заходів (зокрема у випадку застосування кріохірургічних методів). Так, за результатами дослідження Sekmez Y. зі співавторами, у пацієнок із зафіксованими 3 або більше епізодами загострення хронічного цервіциту протягом останніх 6 місяців, ефективність кріолікування знижувалася у 9 разів [144].

У клінічній практиці проблема діагностики та лікування доброякісних захворювань шийки матки, зокрема ускладненої ЕЦЕ, з огляду на відсутність єдиного підходу до їх класифікації та клінічної оцінки, а отже, і тактики ведення, породжує цілий ряд труднощів та різночитань у практичних лікарів, спонукаючи їх до невиправданого радикалізму або тривалого консервативного ведення хворих [67,181].

Незважаючи на те, що всі дослідники беззастережно визнають необхідність вивчення патогенетичних факторів, що визначають виникнення та клінічний перебіг ЕЦЕ шийки матки, досі відсутні чіткі аргументовані рекомендації щодо діагностичної цінності тих чи інших аналізованих показників [73]. На даний час немає також диференційованого персоналізованого комплексного поетапного підходу до лікування та запобігання рецидивів ускладненої ЕЦЕ шийки матки з прицільним впливом на етіопатогенетичні чинники її виникнення.

Попри те, що в лікуванні ускладненої ЕЦЕ шийки матки досягнуто значного прогресу, ця проблема все ж до кінця не вирішена, позаяк існуючі на сьогодні інвазійні методи, незважаючи на їх достатньо високий лікувальний ефект, не позбавлені недоліків (післяопераційні кровотечі з шийки матки, рубцеві зміни, тривала і не завжди повна епітелізація ЕЦЕ). Враховуючи вищенаведене, зрозумілим є інтерес клініцистів та дослідників до пошуку нових, більш ефективних та безпечних методів лікування ускладненої ЕЦЕ шийки матки [26, 95, 117, 156].

### **1.5. Рецидивуюча ектопія шийки матки: етіопатогенез, сучасні діагностично-лікувальні підходи, превентивні заходи**

Попри широкі сучасні діагностично-лікувальні можливості, частота рецидивування ЕЦЕ надалі залишається високою і сягає до 40%, що свідчить про недостатню ефективність застосовуваної терапії та необхідність єдиного науково обґрунтованого підходу до ведення пацієток з ЕЦЕ, а також розробки нових безпечних методів лікування [15, 27, 73]. За зв'язку з попереднім лікуванням, виділяють рецидивуючу ЕЦЕ ранню (як результат неефективно проведеного лікування) та пізню (що виникла на тлі здорової, ефективно пролікованої шийки матки). Кольпоскопічні прояви ранньої рецидивуючої ЕЦЕ шийки матки зазвичай з'являються через 1,5-2 місяці після лікування, пізньої - через 6 і більше місяців.

Припускають, що рання рецидивуюча ЕЦЕ є наслідком неефективно проведеного лікування, коли ділянка істинної ерозії (після електро- або кріонекрозу) знову покривається циліндричним епітелієм паралельно з процесом метаплазії. Діагноз ранньої рецидивуючої ЕЦЕ можна встановити через 2-3 місяці після проведеного лікування. Лікарі-гінекологи нерідко трактують ранню рецидивуючу ЕЦЕ як «неповне загоєння шийки матки» після електро - або кріолікування [83].

Вважають, що причини виникнення рецидиву цервікальної патології в більшості своїй ймовірно збігаються з такими для первинного захворювання, що дозволяє припустити недостатнє їх врахування при первинному лікуванні, що в поєднанні з неефективністю останнього може бути однією із причин виникнення рецидиву [76, 96]. Деякі автори припускають, що ускладненою формою ЕЦЕ пов'язано 35,7% випадків рецидивів [83, 94].

Озолиня Л. А. зі співавторами, вивчаючи дану проблему, виявили, що навіть неодноразові спроби лікування в обстежених пацієток з

рецидивуванням ЕЦЕ - два (13%) і більше разів (20,4%) - виявлялися невдалими [74].

За даними літератури, частота виникнення рецидиву ЕЦЕ після хімічної коагуляції варіює від 32,9% до 45,9% [13], після діатермокоагуляції – 55% [214], при використанні лазерної вапоризації - 17-66,7% [222], а після кріодеструкції виникнення рецидивів може досягати 87% [37].

Згідно результатів дослідження Хворостухиной Н. Ф. і співавторів, при рецидивуючому перебігу ЕЦЕ відзначено достовірне збільшення частоти запальних захворювань статевих органів, порушень менструального циклу та ожиріння. Також дослідники виявили зв'язок рецидиву ЕЦЕ з тривалістю захворювання, відсутністю передопераційної підготовки, зміною статевого партнера після коагуляції шийки матки, недостатнім використанням засобів контрацепції [109]. Деякі автори вважають, що найбільш істотний вклад у рецидивування доброякісних процесів шийки матки вносять поєднані (вірусні та бактеріальні) інфекції та гормональні порушення [30]. Так, ЕЦЕ реєструється у 47,5-80,8% жінок з хронічним цервіцитом, який, на думку деяких авторів, є однією із провідних причин розвитку ускладненої ЕЦЕ і обумовлює рецидив хвороби [77].

На даний час домінуюча роль порушень гормонального гомеостазу та запальних захворювань в розвитку ЕЦЕ ставиться під сумнів, позаяк лише наявністю інфекції та змін гормонального тла складно пояснити всі випадки рецидивування, адже існує велика кількість інших факторів, що впливають на стан репродуктивної функції жінки [76].

Рецидиву ЕЦЕ шийки матки можуть сприяти старший вік; ранній початок статевого життя; велика кількість статевих партнерів; наявність ендокринної патології (захворювання щитоподібної залози, ожиріння, міома матки); медичні аборти і розриви шийки матки II-III ступеня під час пологів; порушення менструального циклу; запальні захворювання статевих шляхів; неадекватні консервативні методи лікування цервікальної патології, а також

наявність комплексних змін на шийці матки при первинному обстеженні (кольпоскопічних, гістологічних) [76].

Недостатньо вивчена роль порушень мікробіоти піхви у виникненні рецидивів ЕЦЕ. Деякі автори припускають, що рецидивуюча ЕЦЕ шийки матки асоціюється з дисбіотичними порушеннями вагінальної мікробіоти на тлі хронічних в'ялотекучих інфекцій уrogenітального тракту [109, 110].

Даний аспект також заслуговує на прицільну увагу, позаяк порушення мікробіоценозу піхви, що супроводжується зниженням вмісту лактобактерій та біфідобактерій, відображає стан місцевої протимікробної резистентності і може бути фактором, що сприяє тривалій персистенції ПСШ [94].

Деякі автори висувають припущення, що також персистенція лактобацил (*Lactobacillus spp.*), маловірулентних факультативних анаеробів, може сприяти рецидивуванню ЕЦЕ, зокрема при цитолітичному вагінозі [119]. За думкою деяких авторів виникнення рецидивів захворювання пов'язано з тим, що при лікуванні не враховується стан макроорганізму [78, 83, 199]. У даному контексті також заслуговує уваги та подальшого вивчення роль імунологічного фактору у виникненні рецидиву ЕЦЕ.

Імуноморфологічні дослідження при ЕЦЕ свідчать про реактивність процесу в стромі шийки матки і про можливий вплив рівня імуноглобулінів на процеси, що підтримують існування ЕЦЕ та провокують її рецидиви [16]. Зокрема, Павлушенко С. Д. у пацієток з рецидивом фонових процесів шийки матки, у тім числі і ЕЦЕ, було виявлено достовірне зниження рівня sIgA у 1,6 разів у порівнянні із пацієтками з уперше діагностованими фоновими процесами шийки матки та у 1,7 разів порівняно з умовно здоровими жінками [75]. Широке застосування антибактеріальних препаратів для санації запальних захворювань піхви і шийки матки сприяє підвищенню частоти аутоімунних реакцій, дисбактеріозів, які в свою чергу можуть призводити до рецидивів ЕЦЕ [96]. Вважається, що саме поєднання персистенції ПСШ, порушення складу мікрофлори, зниження місцевої



імунної відповіді, застосування нераціональних методів лікування, можливо, і є причиною рецидиву ЕЦЕ [31].

Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, проблема запобігання рецидивам ЕЦЕ шийки матки залишається невирішеною. Існують досить суперечливі дані та протиріччя, що стосуються ефективності медикаментозного лікування при фонових процесах шийки матки та у випадку їх рецидиву. Є неоднозначні відомості про доцільність використання фармакологічних засобів, що стимулюють регенеративні процеси в шийці матки. Так, Прилепская В. Н. не рекомендує місцеві препарати, що стимулюють епітелізацію, пояснюючи це ризиком виникнення диспластичних змін [80]. Водночас, стан клітинного та гуморального імунітету у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки вивчено недостатньо. Отримані при цьому відомості відрізняються суперечливістю [97]. Незважаючи на прогресивність, новизну і, не заперечуючи високого лікувального ефекту інвазійних методів лікування ЕЦЕ шийки матки і безпосередньо рецидивів даної патології, ці методи лікування не позбавлені певних недоліків. При їх застосуванні можливі різні ускладнення (безпліддя, розриви шийки матки під час пологів, «синдром коагульованої шийки матки», ендометрити) і безпосередньо рецидиви захворювання.

Попередні, не завжди обґрунтовані агресивні методи терапії неускладненої ЕЦЕ шийки матки зумовлюють неефективність зворотного розвитку процесу у випадку подальшого його ускладненого перебігу та рецидивів навіть при застосуванні ефективної місцевої терапії, що має виражений позитивний тривалий ефект щодо усунення проявів запальних процесів шийки матки та піхви, однак не усуває зміни, що виникли внаслідок склерозування, рубцювання та порушення мікроциркуляції у тканинах шийки матки.

Більшість дослідників, аналізуючи причини недостатньої ефективності застосовуваних методів лікування ЕЦЕ шийки матки, вважають, що невдачі

пов'язані з відсутністю функціонального підходу, що враховує не тільки вплив на вогнище ЕЦЕ, а й на весь організм у цілому [95].

Проведений огляд доступних літературних джерел засвідчив, що дослідження складових етіопатогенезу ЕЦЕ шийки матки і безпосередньо її рецидивування потребують подальшого вивчення та систематизації. Потребує детального дослідження роль та вплив дисбіозу піхви, порушень імунного статусу, а також доєднання супутньої патології як можливі визначальні фактори рецидивування ЕЦЕ у жінок репродуктивного віку. З огляду на свою актуальність, заслуговують прецизійного вивчення також і особливості перебігу ПВІ у пацієнок з ускладненою рецидивуючою ЕЦЕ шийки матки. Суперечливі дані щодо оптимальної тактики ведення як неускладненої, так і ускладненої ЕЦЕ шийки матки, поліетіологічність причин рецидивування та прогресування патологічного процесу після проведеного раніше лікування диктують необхідність подальшого прицільного вивчення даної проблеми.

Матеріали даного розділу відображені в наступних наукових працях:

1. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Сучасні погляди на рецидивування ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Вісник проблем біології і медицини. 2016;4(1):42-6.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно мети та для вирішення поставлених завдань дослідження здійснювалось у 3 етапи. На першому етапі виконано ретроспективний аналіз медичних карт амбулаторних та стаціонарних хворих, у яких було діагностовано вперше виявлену чи рецидив ЕЦЕ шийки матки.

На другому етапі проведено проспективне дослідження 122 пацієток з рецидивуючою ускладненою ЕЦЕ. У всіх пацієток було детально зібрано скарги, анамнестичні дані (перенесені соматичні захворювання та оперативні втручання, дитячі інфекції, алергологічний анамнез), особлива увага приділялась акушерсько-гінекологічному анамнезу: кількість вагітностей, пологів (як *per vias naturalis*, так і шляхом кесарського розтину), артифіційних абортів, самовільних викиднів та завмерлих вагітностей, наявність ускладненого перебігу попередніх вагітностей та акушерського травматизму шийки матки, час настання менархе та особливості менструальної функції (регулярність, тривалість, наявність та характер порушень), перенесені гінекологічні захворювання (зокрема, ЗПСШ) та операції на органах малого тазу, тривалість існування ЕЦЕ шийки матки, структура застосовуваних методів лікування.

Набір та обстеження пацієток здійснювались протягом 2015-2018 рр. на базі гінекологічних відділень №1 та №2 Комунальної міської клінічної лікарні швидкої допомоги м. Львова, Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення».

Для оцінки перебігу ускладненої ЕЦЕ шийки матки використовували запропоновану Li C. et al. (2013) шкалу (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

## Шкала оцінки симптомів та ознак ускладненої ЕЦЕ шийки матки [203]

Бали	Об'єктивні показники			Суб'єктивні показники			Сума балів
	Форма ЕЦЕ	Розміри ЕЦЕ	Поліп ц/к	Лейкорейя	Контактні кровомазання	Диспареунія	
0	відсутня	відсутні	відсутній	відсутня	відсутні	відсутня	0
1	простий тип (простий циліндричний епітелій, гладка поверхня)	стадія I <1/3 шийки матки	≤1 см	збільшення виділень не більш, ніж у 1,5 рази у порівнянні з нормальними	іноді	зрідка незначний біль	6
2	зернистий тип (гіперплазія епітелію, поверхня циліндричного епітелію нерівна та зерниста)	стадія II ~1/3-2/3 шийки матки	>1 см ≤ 2 см	збільшення виділень ~ у 1,5-2,5 рази у порівнянні з нормальними	часто	частий біль	12
3	сосочковий тип (виражена стромальна гіперплазія, нерівна поверхня піднімається над оточуючими тканинами, має папілярну форму)	стадія III >2/3 шийки матки	> 2 см	збільшення виділень більш, ніж у 2 рази у порівнянні з нормальними, є потреба у використанні прокладок	завжди	тривалий, нестерпний біль	18

Згідно наведеної шкали, виділяли легкий перебіг ЕЦЕ (загальна сума балів  $\leq 6$ ), перебіг середньої важкості (7-12 балів) та важкий перебіг (загальна сума балів  $>12$ ).

Для оцінки наявності побічних ефектів після проведеного лікування використовували наступну шкалу (табл. 2.2)

Таблиця 2.2

**Шкала оцінки важкості побічних ефектів лікування [203]**

Бали / критерії	Біль	Вагінальні виділення (лімфорей)		Кров'янисті виділення з піхви	
		об'єм	тривалість	об'єм	тривалість
0 (стадія 0)	відсутній	нормальний	-	відсутні	-
1 (легкі)	стерпний	незначні реактивні водянисті виділення	$\leq 10$ днів	$\leq 1/3$ об'єму звичних менструальних виділень	$\leq 10$ днів
2 (середньої важкості)	явний, нестерпний біль, є потреба в анальгетику	реактивні виділення, є постійно збільшуються у кількості, викликають дискомфорт	11-20 днів	близько $1/2$ об'єму звичних менструальних виділень	11-20 днів
3 (важкі)	сильний, нестерпний біль, є потреба в анальгетику	реактивні виділення у значній кількості, є потреба у використанні прокладок	$>21$ дня	сягає або перевищує об'єм звичних менструальних виділень	$>21$ дня

На третьому етапі дослідження здійснено оцінку ефективності розроблених діагностично-лікувальних заходів та впровадження їх у практику закладів охорони здоров'я.

Розраховували індекс ефективності лікування (ІЕЛ) (Li C. et al., 2013) з урахуванням суми балів за шкалою оцінки симптомів та ознак ускладненої ЕЦЕ шийки матки (табл. 2.1):

$$\text{ІЕЛ} = \frac{\text{сума балів до лікування} - \text{сума балів після лікування}}{\text{сума балів до лікування}} \times 100\%$$

Як видужання трактували ІЕЛ  $\geq 90\%$ , як ефективне лікування – ІЕЛ 60-89 %, як покращення стану – ІЕЛ 20-59%, як персистенцію ЕЦЕ ШМ – ІЕЛ  $< 20\%$  [203].

Згідно дизайну та методології дослідження, критеріями включення у дослідження були наявність рецидиву ЕЦЕ, верифікованої кольпоскопічно і/або морфологічно; наявність письмової інформованої згоди пацієнток; відсутність місцевої/системної терапії антибактеріальними, протівірусними препаратами та імуномодуляторами протягом останніх 3 місяців.

Критеріями виключення були наявність фізіологічної вперше виявленої ЕЦЕ шийки матки, підтвердженої анамнестично, цитологічно та кольпоскопічно; вагітність та лактація; гострі або хронічні соматичні захворювання у стадії декомпенсації; онкологічні захворювання будь-якої локалізації; ВІЛ, сифіліс; стани, що обмежують застосування у пацієнток призначених лікувально-діагностичних заходів (алкоголізм, наркоманія, психоневрологічні захворювання); індивідуальна непереносимість лікарських засобів, застосовуваних у дослідженні.

Відповідно до мети та завдань у дослідження включено 122 жінки віком від 20 до 49 років (середній вік –  $34,07 \pm 0,71$  років), у яких було діагностовано рецидив ЕЦЕ шийки матки.

Відповідно до мети та завдань дослідження первинна рандомізація когорти жінок здійснювалась у залежності від планованої тактики ведення.

Основну групу складала 61 пацієнтка, ведення яких здійснювалось із використанням запропонованих диференційованих лікувально-діагностичних заходів, групу порівняння – 61 пацієнтка, ведення яких здійснювалось

відповідно до клінічного протоколу «Доброякісні та передракові процеси шийки матки» [67].

У залежності від отриманих результатів обстежень у групах сформовано наступні підгрупи: у підгрупі 1А та 2А включались пацієнтки при інфікуванні одним генотипом папіломавірусу з клінічно малозначимим вірусним навантаженням, відсутністю експресії Ki-67 та негативною реакцією на маркер p16INK4a в біоптатах шийки матки; у підгрупі 1В та 2В – пацієнтки з інфікуванням декількома типами ВПЛ одночасно, значимим рівнем вірусного навантаження, наявною експресією Ki-67 і/або фокальною реакцією на маркер p16INK4a.

Диференційовані лікувальні заходи у пацієнток підгрупи 1А (n=30) передбачали застосування вагінальних супозиторіїв з декспантенолом (0,1 г) і хлоргексидином біглюконатом (0,016 г) по 1 супозиторію інтравагінально двічі на день, пероральний прийом мультиштамового пробіотика, який 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, пребіотичне середовище лактозу по 1 капсулі на день протягом 2 тижнів. Другим послідовним компонентом було використання песаріїв, що містять *Triticum vulgare* (екстракт пшениці звичайної, рідкий водний екстракт з сухим залишком 600 мг) по 1 песарію інтравагінально на ніч протягом 10 днів на місяць (з початком прийому відразу після завершення чергової менструації) впродовж 3 місяців.

Пацієнтки 1В (n=31) підгрупи за 2 тижні до кріохірургічного лікування та протягом наступних 3 місяців отримували препарат, що містить індол-3-карбінол (200 мг) та епігаллокатехін-3-галлат (45 мг) по 1 капсулі тричі на добу; за 10 днів до кріодеструкції ектопії шийки матки – супозиторії з декспантенолом (0,1 г) і хлоргексидином біглюконатом (0,016 г) по 1 супозиторію інтравагінально двічі на день, з 5-ої доби після втручання – песарії, що містять *Triticum vulgare* (екстракт пшениці звичайної, рідкий

водний екстракт з сухим залишком 600 мг) по 1 песарію вагінально на ніч протягом 10 днів.

Пацієнтки основної групи отримували рослинний негормональний препарат на основі настойки суміші лікарської рослинної сировини (1:10): коренів лабазнику шестипелюсткового (*Filipendula vulgaris* Moench) (0,28 г), коренів петрушки кучерявої свіжих (*Petroselinum radix*) (0,225 г), коренів селери свіжої (*Arium radix*) (0,17 г), трави підмареннику справжнього (*Galii herba*) (0,135 г), трави льонку звичайного (*Linariae herba*) (0,11 г), квіток нагідок (*Flores Calendulae*) (0,08 г) по 30 крапель за 30 хв до їжі тричі на добу протягом 3 місяців.

Пацієнтки підгрупи 2А (n=31) групи порівняння першочергово отримували вагінально супозиторії на основі повідон-йоду двічі на день протягом 2 тижнів та перорально комбінований препарат, що містить *Bacillus coagulans* (*Lactobacillus sporogenes*)  $12 \times 10^7$ , фолієву кислоту (1,5 мг), вітамін В<sub>12</sub> (15 мкг) по 1 капсулі на день протягом 2 тижнів; після чого пацієнтки отримували вагінально супозиторії з метилурацилом (500 мг) інтравагінально на ніч протягом 10 днів на місяць (з початком прийому відразу після завершення чергової менструації) впродовж 3 місяців. Пацієнткам підгрупи 2В (n=30) за 2 тижні до кріохірургічного лікування призначали ректальні супозиторії з рекомбінантним інтерфероном  $\alpha$ -2b (1 500 000 МО) 2 рази на добу протягом 10 днів; за 10 днів до деструкції - вагінальні супозиторії повідон-йодом; з 5-ої доби після втручання - вагінальні супозиторії з метилурацилом (500 мг) по 1 супозиторію інтравагінально на ніч протягом 10 днів.

Всі пацієнтки групи порівняння отримували комплексний гомеопатичний препарат з екстрактом *Agnus castus* 125 мг, *Apis mellifica* D3 25 мг, *Pulsatilla* D3 25 мг, *Rosmarinus officinalis* D2 25 мг по 1 таблетці сублінгвально за 30 хв до прийому їжі 3 рази на добу протягом 3 місяців.

Кріодеструкцію ектопії шийки матки за показаннями проводили на 6-8-у добу менструального циклу із застосуванням апарату «Кріотон-3» за



методикою двоциклового заморожування, що полягала в повторному заморожуванні тканини через 10-12 хвилин після першого.

Контрольну групу склали 30 жінок без гінекологічної, соматичної патології на момент обстеження.

## **2.1. Комплекс клініко-параклінічних обстежень досліджуваної когорти пацієнток**

Комплекс обстежень включав анкетування, клініко-лібораторне обстеження (загальний аналіз крові, сечі), гінекологічне обстеження, рН-метрію вагінального вмісту, просту та розширену кольпоскопію з оцінкою судинної сітки у зеленому фільтрі, бактеріоскопічне, цитологічне дослідження мазків шийки матки, дослідження біоценозу піхви, типування вірусів папіломи людини з визначенням рівня вірусного навантаження, визначення рівнів гонадотропних та стероїдних гормонів яйників у сироватці крові, показників гуморального імунітету (Ig A, Ig G, Ig M, IL-8, IL-10 у сироватці крові), ультразвукове дослідження органів малого тазу, патогістологічне дослідження біоптатів шийки матки, імуногістохімічне визначення білків p16INK4a та Ki67.

Матеріал для цитологічного дослідження отримували з шийки матки на рівні перехідної зони обертальними рухами на 360° до 3-4 разів за годинниковою стрілкою, наносили штриховими рухами на знежирені предметні скельця з фіксуванням у суміші Никифорова протягом 30 хв і фарбуванням за Папаніколау [114]. Аналіз цитологічних препаратів з інтерпретацією отриманих результатів здійснювався за цитологічною класифікацією за Папаніколау та термінологічною системою Bethesda (2001).

Проста та розширена кольпоскопія проводилась за допомогою «Colposcope model OCS-3», Olympus optical Co., LTD, Японія та Сканер МК-300, Україна з цифровою відеосистемою та виведенням зображення на екран монітора комп'ютера. Проста кольпоскопія включала огляд поверхні шийки матки та піхви за допомогою кольпоскопа при стандартному збільшенні без

використання медикаментозних засобів та із застосуванням зеленого фільтру для оцінки судинної сітки. При виконанні розширеної кольпоскопії проводився тест з 3% розчином оцтової кислоти та 5% розчином Люголя (проба Шиллера).

Оцінка кольпоскопічної картини здійснювалась відповідно до сучасних рекомендацій IFCPC (Міжнародної Федерації патології шийки матки та кольпоскопії) 2002 року, зі змінами 2011 р. [61, 205].

Додатково виявлені зміни шийки матки оцінювались за шкалою Swede (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Інтерпретація результатів кольпоскопії за шкалою Swede [137]**

Бали	0	1	2
Реакція на оцтову кислоту	Немає прозорість	Неясний / білуватий колір (не прозорий)	Чіткий, насичено білий колір
Границі / поверхня	Дифузні	Нерівномірно чіткі, зубчасті, «географічні» контури	Чіткі, рівні, поверхня нерівна, формування «манжеток»
Судини	Звичайні, правильної форми	Відсутні	Грубі, звивисті, атипові
Розміри ураження	<5 мм	5-15 мм / 2 квадранти	>15 мм / 3-4 квадранти / 3 переходом на ектоцервікс
Проба Шиллера	Коричневий колір	Блідий/плямистий жовтий колір	Чіткий жовтий колір

Сума балів <5 трактувалась як зміни шийки матки з низьким ризиком виявлення CIN без необхідності біопсії;  $\geq 5$  балів за шкалою розцінювалась як показання до біопсії шийки матки для виключення CIN, кількість балів  $\geq 8$  зі специфічністю 90% трактувалась як наявність CIN чи РШМ [211].

Аналіз графічних зображень здійснювався за допомогою Adobe Photoshop. Площа виділеної області обчислювалась за наступною формулою:

$$S = \frac{6,4516 \times N}{r^2},$$

де **S** – площа, см<sup>2</sup>, **N** – кількість пікселів у масці (виділеному об'єкті), **r** – розрішення растру, ррі\*

Ультрасонографія і доплерометрія органів малого тазу проводилась за загальноприйнятою методикою трансабдомінально та трансвагінально на апараті Aloka SSD 500.

Матеріал для бактеріоскопічного дослідження отримували з цервікального каналу та піхви, мазки фарбувались за Грамом та Романовським-Гімзою. Для вивчення особливостей біоценозу піхви використовували критерії, запропоновані Nugent R. P. et al. [149, 200] та Donders G. et al. [158]. Шкала Ньюджента базується на аналізі результатів мікроскопії мазків, зафарбованих за Грамом, та визначенні співвідношення 3-х основних морфотипів бактерій: лактобацил, *G. vaginalis* та інших невеликих грам-варіабельних бактерій. За нормальний стан біоценозу піхви приймали суму балів від 0 до 3 (домінування морфотипу *Lactobacillus* spp.), 4-6 балів - проміжний стан, більше 6 балів - бактеріальний вагіноз (домінування морфотипів *G. vaginalis* і *Bacteroides* spp.) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Шкала Nugent R. P. et al. [149, 200]**

Бали	Морфотипи <i>Lactobacillus</i>	Морфотипи <i>Gardnerella</i> та <i>Bacteroides</i> spp.	Вигнуті грам- варіабельні палички
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ або 2+
2	2+	2+	3+ або 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Морфотипи підраховувались за середньою кількістю мікроорганізмів, видимих при масляному імерсійному методі спостереження.

Згідно запропонованої Donders G. et al. системою стадіювання діагностували відсутність аеробного вагініту (АВ) (<3 балів), легкий (3-4 бали), середній (5-6 балів) та важкий ступінь АВ (>6 балів) (табл.2.5).

Таблиця 2.5

## Шкала Donders G. et al. [158]

Бали	Лактобацилярні ступені*	Кількість лейкоцитів	Частка «токсичних» лейкоцитів	Фонові флора	Частка парабазальних епітеліоцитів
0	I та IIa	10	відсутні/поодинокі	не виражена / цитоліз	відсутні / <1%
1	IIb	>10 та ≤10 на 1 клітину епітелію	50%	дрібні коліформні бацили	≤10%
2	III	10/клітинну епітелію	50%	коки / бактерії	>10%

**Примітка:\*** I ступінь передбачає наявність численних плеоморфних лактобацил за відсутності інших бактерій; IIa ступінь – лактобацили займають домінуюче положення, однак наявна інша змішана флора; IIb ступінь – частка лактобацил різко знижена за рахунок зростання числа інших бактерій; III ступінь – лактобацили визначаються у незначній кількості або відсутні, відзначається надмірний ріст інших бактеріальних морфотипів.

pH-метрію вагінального середовища здійснювали за допомогою діагностичних лакмусових тест-смужок CITOLAB pH (ООО «Фармаско»). Інтерпретацію результатів проводили за еталонною шкалою кольорів. За нормальні значення вагінального pH приймався діапазон 4,0-4,4 (колір тестової зони жовто-помаранчевий).

Дослідження мікробіоти піхви здійснювалось за допомогою А.Ф.ГЕНІТАЛ СИСТЕМ - 24-лункової системи, що містила сухі біохімічні

субстрати і антибіотики для детекції, попередньої ідентифікації та визначення чутливості до антибактеріальних середників мікроорганізмів з урогенітальних зразків. Система дозволяла виявляти, напівкількісно підраховувати, попередньо ідентифікувати і визначати чутливість до антибіотиків *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*, виявляти і ідентифікувати *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*, *Proteus spp./Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae* (Group B) і *Candida spp.* Дослідження виконувалось наступним чином. Тампон з клінічним матеріалом опускали в ампулу з фізіологічним розчином на 5 хв, після чого обережно відтискали тампон об стінку ампули таким чином, щоб клінічний матеріал гомогенно диспенсувався у фізіологічному розчині. У подальшому, після відповідної підготовки системи, 0,2 мл (4 краплі) суспензії клінічного матеріалу вносили у кожну лунку системи, після чого у відповідні лунки додатково вносили 3 краплі вазелінової олії для мікробіологічного використання. Надалі систему закривали кришкою і інкубували при температурі  $36\pm 1^\circ\text{C}$  протягом 24 год. Результати інтерпретували за зміною кольору у лунках, для виявлення *Trichomonas vaginalis/Candida spp.* додатково проводили мікроскопічне дослідження при 40-кратному збільшенні з ціллю візуального підтвердження наявності у матеріалі рухомих вільчастих трофозоїдів (*Trichomonas vaginalis*), хламідоспор і гіф (*Candida spp.*) (табл. 2.6).

Виявлення збудників, що передаються статевим шляхом (*Ch. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*) та папіломавірусного інфікування з генотипуванням проводили методом ПЛР у режимі реального часу (PCR Real-time) на детектуючих ампліфікаторах (Rotor-Gene («Corbett Research», Австралія); АмпліСенс (Росія)). Результати кількісного визначення ДНК ВПЛ представлені у логарифмах копій вірусної ДНК на  $10^5$  клітин людини.

**Інтерпретація результатів дослідження біоценозу піхви за допомогою системи A.F.GENITAL SYSTEM**

Лунка	Підрахунок і ідентифікація мікоплазм/уреаплазм	Колір лунки	
		Позитивна реакція	Негативна реакція
1-GR++	Ріст Mycoplasma $10^2 < \text{титр} < 10^4$ CFU/мл <sup>1</sup>	червоний	жовтий
2-GR++	Ріст Mycoplasma $10^4 < \text{титр} < 10^5$ CFU/мл <sup>2</sup>	червоний	жовтий
3-GR++	Ріст Mycoplasma титр $> 10^5$ CFU/мл <sup>3</sup>	червоний	жовтий
4-ADC	Аргінін-тест: ідентифікація Mycoplasma hominis	червоний	жовтий
5-UR	Сечовина-тест: ідентифікація Ureaplasma urealyticum	червоний	жовтий
	<b>Виявлення Tr. vaginalis і Candida spp.</b>	<b>Мікроскопічне дослідження (40x)</b>	
6-TR/YE	Trichomonas vaginalis/Candida Spp.	Trichomonas vaginalis: рухливі вийчаті трофозоїди, Candida spp.: хламідоспори і гіфи	
16-ESC	Escherichia coli	синій	сіро-червоний
17-PRO	Proteus spp./ Providencia spp.	чор-коричневий	жовтий
18-PSE	Pseudomonas spp.	калам.-зелений	жовто-синій
19-GAR	Gardnerella vaginalis	жовто-помаранчовий	червоний
20-STF	Staphylococcus aureus	чорне кільце	жовтий
21-STR	Enterococcus faecalis	чорний	жовтий
22-NES	Neisseria gonorrhoeae	синій <sup>4</sup>	безколірний <sup>4</sup>
23-STG	Strept. agalactiae (Group B)	зелений	жовтий
24-CAN	Candida spp.	Калам.-жовтий	зелений

**Примітка.** <sup>1</sup> еквівалентно 5-20 колоніям на Mycoplasma Agar A7;

<sup>2</sup> еквівалентно 20-50 колоніям на Mycoplasma Agar A7;

<sup>3</sup> більше 50 колоній на Mycoplasma Agar A7;

<sup>4</sup> після оксидазного тесту.

Вірусне навантаження вважалось клінічно малозначимим за наявності рівня  $<3$  Ig на 100 тис. клітин людини, значимим (не можна виключити CIN, ризик розвитку CIN) – від 3 до 5 Ig, підвищеним (висока ймовірність наявності CIN) при рівні  $>5$  Ig [14, 36, 49, 206].

Для визначення стану гуморального імунітету визначали рівні Ig A, Ig G, Ig M, IL-8, IL-10 у сироватці крові твердофазним імуноферментним методом із застосуванням моноклональних антитіл до відповідних імуноглобулінів та цитокінів («Вектор-Бест», Росія).

Рівні естрадіолу, фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого гормонів (ЛГ), прогестерону, тестостерону та пролактину у сироватці крові визначали на 3-5 та 20-22 дні МЦ імунохімічним методом з електрохемілюмінісцентною детекцією (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія).

Патогістологічне дослідження біоптатів шийки матки проводилось у патологоанатомічному відділенні КМК ЛШМД м. Львова та Львівському обласному патологоанатомічному бюро за загальноприйнятою методикою.

Біопсійний матеріал для гістологічного дослідження отримували з патологічно змінених ділянок після проведення простої та розширеної кольпоскопії. Після забору матеріал поміщався у ємність з фіксатором (10% нейтральним формаліном) та скеровувався для дослідження. При виконанні імуногістохімічного дослідження застосовували непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії моноклональних антитіл до p16INK4a та Ki-67 (DAKO, Данія). Оцінка імуногістохімічного забарвлення здійснювалась за розповсюдженістю (немає забарвлення; менше 10% позитивно зафарбованих ядер клітин; більше 10% і менше 50% позитивно зафарбованих ядер клітин; гомогенне забарвлення більше 50% ядер клітин) та інтенсивністю реакції (немає видимого забарвлення; слабке забарвлення; помірне забарвлення; виразне забарвлення). Оцінка експресії p16INK4a проводилась за наступною шкалою: негативна реакція (до 5% позитивно

зафарбованих клітин); фокальна (до 80% клітин з позитивним фарбуванням); дифузна (більше 80% клітин з імуногістохімічною міткою) [34].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакету статистичного аналізу Microsoft Excel та Statistica 12 (Statsoft, USA).

При статистичній обробці отриманих даних здійснювався аналіз відносних та середніх величин. Результати дослідження представлені середнім арифметичним значенням та стандартною похибкою середнього арифметичного значення ( $M \pm m$ ). Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом. Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ( $p < 0,05$ ). Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводився кореляційний аналіз методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ -Pearson) з довірчим інтервалом 95%. Від'ємне значення коефіцієнта трактували як зворотний (негативний, від'ємний) зв'язок між досліджуваними величинами, додатне – як прямопропорційний (прямий, позитивний) зв'язок, значення 0 – як відсутність зв'язку. За силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при  $r=0,70-1$ , середньою - при  $r=0,30-0,69$ , слабкою - при  $r=0,01-0,29$ .

Для виявлення факторів ризику виникнення рецидиву ЕЦЕ визначали відношення шансів (ВШ) за таблицю спряженості, виходячи з кількості досліджуваних, що мали певні значення факторної та результативної ознак.



### **РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ЧИННИКІВ РИЗИКУ РЕЦИДИВУВАННЯ ЕКТОПІ ЦИЛІНДРИЧНОГО ЕПТЕЛЮ ШИЙКИ МАТКИ (ретроспективне дослідження)**

Для вивчення особливостей та відмінностей перебігу як уперше діагностованої, так і рецидиву ЕЦЕ шийки матки, застосовуваної тактики ведення та лікування, а також оцінки основних чинників рецидивування ЕЦЕ було проведено обсерваційне крос-секційне ретроспективне дослідження методом суцільної вибірки проаналізовано 740 історій хвороб та амбулаторних карт пацієнок, у яких було діагностовано ЕЦЕ шийки матки або її рецидив (підтверджено кольпоскопічно і/або морфологічно) (483 випадки з вперше діагностованою ЕЦЕ шийки матки (група I-P) та 257 випадків з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (група II-P) і медична документація 150 жінок, які звернулись для профілактичного гінекологічного огляду, без патології шийки матки на час обстеження та з відсутністю ЕЦЕ в анамнезі (К-Р). Для систематизації клінічних та інструментальних даних використовували розроблений нами макет анкети.

Середній вік пацієнок групи К-Р склав  $26,6 \pm 5,6$  років, групи група I-P –  $33,6 \pm 8,8$  років, групи порівняння –  $34,3 \pm 7,7$  років. В усіх групах виявлено переважання жінок раннього та активного репродуктивного віку (18-34 років), зокрема, в основній групі ця когорта пацієнок склала 377 осіб (78,1%), у групі порівняння – 155 осіб (60,3%), що має важливе значення у контексті збереження репродуктивного здоров'я у даної категорії жінок (табл. 3.1).

В I-P групі найбільшу частку склали жінки раннього репродуктивного віку (від 18 до 24 років), достовірно ( $p < 0,05$ ) більшу у порівнянні із групою II-P.

Таблиця 3.1

**Розподіл обстежених жінок за віком (ретроспективне дослідження)**

Вік, роки	Клінічні групи		
	I-P (n=483)	II-P (n=257)	K-P (n=150)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
18-24	192 (39,8)	42 (16,3) *p<0,0001	74 (49,3) **p=0,0437 ***p<0,0001
25-34	185 (38,3)	113 (43,9)	53 (35,33)
35-45	106 (21,9)	66 (25,7)	19 (12,67) **p=0,0067 *** p=0,0013)
46-49	-	36 (14,1)	2 (2,7) *** p<0,0001

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та групою порівняння;

\*\*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

У пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки в анамнезі достовірно (p<0,05) більше вагітностей, ніж у жінок з вперше виявленою ЕЦЕ та в умовно здорових жінок. Так, не менше 2 вагітностей в анамнезі було у більше половини пацієток I-P та II-P груп і лише у кожної п'ятої жінки K-P (табл.3.2).

Частка жінок з високим паритетом (2 та більше пологів per vias naturalis в анамнезі) в I-P та II-P групі виявилась утричі більшою (p<0,05), ніж у контрольній групі, що можна пояснити ймовірним існуванням зв'язку між акушерською травмою та наявністю ЕЦЕ у даного контингенту пацієток.

**Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (ретроспективне дослідження)**

Показник	Клінічні групи		
	I-P (n=483)	II-P (n=257)	K-P (n=150)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4
Не вагітніли	86 (17,81)	34 (13,23)	86 (57,33) **p<0,0001, *** p<0,0001
Одна вагітність	124 (25,67)	49 (19,07) *p=0,0405	35 (23,33)
2 і > вагітностей	273 (56,52)	174 (67,70) *p=0,0036	29 (19,33) **p<0,0001, *** p<0,0001
Пологи: не було	128 (26,50)	45 (17,51) *p=0,0053	92 (23,33)
одні	133 (27,54)	77 (29,96)	35 (61,33) **p<0,0001, ***p<0,0001
i >	222 (45,96)	135 (52,53)	23 (15,33) **p<0,0001, ***p<0,0001
Артифіційні аборти	76 (15,73)	38 (14,79)	10 (6,67) **p=0,0010, ***p=0,0090
Самовільні викидні	49 (10,14)	33 (12,84)	10 (6,67) ***p=0,0384

## Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Завмерла вагітність	42 (2,7)	26 (5,4)	1 (0,67) ***p=0,0003
Менархе (11-15 років)	465 (96,3)	250 (97,3)	11 (7,33)
Менархе до 11 років	1 (0,2)	1 (0,4)	-
Менархе пізніше 15 р.	17 (3,5)	6 (2,3)	4 (2,7)
Порушення менструальної функції	311 (64,4)	153 (59,5)	87 (58,0)
гіперменорея	11 (3,5)	16 (10,5) *p=0,0125	-
олігоменорея	8 (2,6)	5 (3,7)	3 (3,5)
альгодисменорея	191 (61,4)	88 (57,5)	53 (60,9)
опсоменорея	10 (3,2)	8 (5,2)	5 (5,8)
пройоменорея	3 (3,5)	15 (9,8) *p=0,0043	7 (2,3) ***p=0,0447
нерегулярний МЦ	23 (26,4)	84 (27,0)	21 (13,7) **p=0,0008, ***p=0,0239

**Примітка.** \*p<0,05 між I-P і II-P групами;

\*\*p<0,05 між I-P і K-P групами;

\*\*\*p<0,05 між II-P і K-P групами.

Частка артифіційних абортів в анамнезі у пацієнток I-P групи та II-P групи більш, ніж удвічі перевищувала (p<0,05) таку у жінок групи K-P. Окрім цього, у пацієнток I-P групи було достовірно більше (p<0,05) самовільних викиднів та завмерлих вагітностей в анамнезі у порівнянні із групою

контролю (табл.3.2). Кожна шоста пацієнтка з вперше діагностованою (74 – 15,3 %) та з рецидивом ЕЦЕ (40 – 15,6 %) перебувала на стаціонарному лікуванні з приводу загрози переривання вагітності чи передчасних пологів, а у кожної п'ятої (105 – 21,7 %) I-P групи та 59 (22,96 %) II-P групи відповідно було діагностовано ускладнений перебіг хоча би однієї вагітності. Розриви шийки матки у пологах було діагностовано у 38 (7,9 %) пацієнток I-P групи та у 28 (10,9 %) пацієнток II-P групи (табл.3.2).

Менархе у пацієнток з рецидивом ЕЦЕ наступило пізніше (в середньому у  $13,6 \pm 0,1$  років) у порівнянні із жінками К-Р групи ( $p=0,0200$ ). Розлади менструальної функції було виявлено більш, ніж у половини жінок усіх досліджуваних груп. Гіперменорея частіше визначалась у пацієнток II-P групи у порівнянні з I-P групою ( $p<0,05$ ), серед жінок К-Р групи даного порушення виявлено не було. У пацієнток II-P групи частка жінок з пройоменореєю була утричі вищою, ніж така у I-P групі ( $p<0,05$ ) та К-Р групі відповідно (табл.3.2).

Аналіз структури гінекологічних захворювань показав, що частка аденоміозу була достовірно ( $p<0,05$ ) більшою у пацієнток з вперше діагностованою (9,3 %) ЕЦЕ шийки матки (I-P група) та рецидивом ЕЦЕ шийки матки (8,6 %) (II-P група) у порівнянні із К-Р групою (2,0 %) (табл.3.3). У пацієнток II-P групи в анамнезі частіше відзначалися аномальні маткові кровотечі (АМК) (31,5 %), бартолініт (5,8 %), порівняно із основною групою (13,5 % та 0,4 % відповідно,  $p<0,05$ ) у той час, як дана патологія у жінок групи К-Р не відмічалась (табл.3.3). Також частіше, у порівнянні з I-P групою та К-Р групою, у пацієнток із рецидивом ЕЦЕ шийки матки (II-P група) відмічались кисти яєчників (14,4 %) та міома матки (20,6 %) ( $p<0,05$ ).

У пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки третину гінекологічних захворювань в анамнезі складали запальні захворювання органів малого тазу (32,3 %) при 23,6 % у пацієнток з вперше діагностованою ЕЦЕ шийки матки (I-P) при 3,3 % у групі К-Р ( $p<0,05$ ) (табл.3.3). У 59 (12,2 %) пацієнток I-P групи та 55 (21,4 %) пацієнток II-P групи в анамнезі були лапароскопічні або

лапаротомні втручання на органах малого тазу (ОМТ) при 9 (6,0 %) випадках у групі К-Р ( $p < 0,05$ ) (табл.3.3)

Таблиця 3.3

**Структура гінекологічних захворювань в анамнезі у пацієнток з ЕЦЕ шийки матки (ретроспективний аналіз)**

Захворювання	Клінічні групи		
	Основна (n=483)	Порівняння (n=257)	Контрольна (n=150)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4
Аденоматоз	5 (1,0)	1 (0,4)	-
Аденоміоз	45 (9,3)	22 (8,6)	3 (2,0) ** $p=0,0001$ , *** $p=0,0026$
АМК	65 (13,5)	81 (31,5) * $p < 0,0001$	-
Апоплексія яйника	18 (3,7)	5 (1,95)	3 (3,3)
Бартолініт	2 (0,4)	15 (5,8) * $p=0,0006$	-
Випадіння/пролапс тазових органів	-	21 (8,2)	-
Гіперплазія ендометрія	69 (14,3)	32 (12,5)	-
Ендометріоз	14 (2,9)	4 (1,6)	-
Ектопічна вагітність	14 (2,9)	4 (1,6)	-
Киста яєчника	44 (9,1)	37 (14,4) * $p=0,0425$	9 (6,0) *** $p=0,0056$

## Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
Міома матки	55 (11,5)	53 (20,6) *p=0,0024	5 (3,33) **p=0,0002, ***p<0,0001
Непліддя I	6 (1,2)	3 (1,2)	6 (4,0)
Непліддя II	3 (0,6)	-	-
Поліп ц/каналу	23 (4,8)	18 (7,0)	-
СПКЯ	11 (2,3)	2 (0,8)	2 (1,3)
Хронічний аднексит	95 (19,7)	68 (26,5) *p=0,0435	5 (3,3) **p<0,0001, ***p<0,0001
Хронічний ендометрит	19 (3,9)	15 (5,8)	-
CIN I	60 (12,4)	29 (11,3)	-
CIN II	9 (1,9)	15 (5,8)	-
CIN III	3 (0,6)	2 (0,8)	-

**Примітка.** \*p<0,05 між I-P і II-P групами;

\*\*p<0,05 між I-P і K-P групами;

\*\*\*p<0,05 між II-P і K-P групами.

У структурі екстрагенітальної патології у майже половини пацієнток I-P групи (48,3 %) та II-P групи (47,8 %) відзначено наявність в анамнезі частих (більше 3 разів на рік) інфекційних захворювань (ГРВІ, грип, пневмонія), що вище порівняно із K-P групою (24,7 %) (p<0,0001). У пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (II-P група) частіше діагностувались хронічні запальні захворювання різної локалізації (хронічний бронхіт, тонзиліт, пієлонефрит) (8,2 %), у той час, як у пацієнток з вперше діагностованою ЕЦЕ шийки матки 4,3 %, у жінок KP групи – 1,3 % (p=0,0008). Обтяжений алергологічний анамнез виявлено у 7,0 % пацієнток II-P групи при 2,7 % у K-P групі (p=0,0399).

Серед інших захворювань привертала увагу частка анемії, що у I-P групі (42,1 %) та II-P групі (41,96%) перевищувала таку у K-P групі (25,3 %)( $p=0,0002$  і  $p=0,0008$  відповідно)

Вперше виникла ЕЦЕ шийки матки частіше (у порівнянні з рецидивом ЕЦЕ) характеризується безсимптомним перебігом, натомість 46,7 % пацієток з рецидивом ЕЦЕ висловлювали скарги на наявність кров'янистих виділень з піхви, контактні кровомазання (5,5 %) ( $p<0,001$ ) (табл.3.4).

Характерно, що інтервал від моменту встановлення діагнозу ускладненої симптомної ЕЦЕ шийки матки до отримання відповідного лікування у пацієток з рецидивом ЕЦЕ виявився значно довшим, ніж у пацієток I-P групи і становив у середньому  $4,1 \pm 0,5$  років ( $p<0,001$ ). Водночас відзначено, що саме у пацієток II-P групи частіше діагностовано ВПЛ інфікування (10,9 %).

Розміри ЕЦЕ шийки матки, визначені кольпоскопічно, у пацієток II-P групи порівняння, порівняно з такими у хворих I-P групи, були вірогідно ( $p<0,001$ ) більшими і складали в середньому  $2,6 \pm 0,1$  см, що ймовірно може бути причиною вищої поширеності контактних кровомазань у пацієток з рецидивом ЕЦЕ.

Результати кольпоскопії в обох групах пацієток суттєво не відрізнялись, однак у пацієток групи порівняння достовірно ( $p<0,05$ ) частіше визначалась наявність йоднегативних зон (табл. 3.4).

Найвища частка цитологічної норми мала місце у жінок K-P групи при 60,0 % у II-P групі і 78,3% у I-P групі.

Рівень лейкоцитів при бактеріоскопічному дослідженні був достовірно вищим у пацієток I-P групи ( $35,0 \pm 1,7$ ) та II-P групи ( $37,8 \pm 1,4$ ) у порівнянні з групою K-P ( $13,9 \pm 1,2$ ) ( $p<0,05$ ).



Таблиця 3.4

**Особливості клінічного перебігу вперше діагностованої та рецидиву ЕЦЕ шийки матки (ретроспективний аналіз)**

Показник	Клінічні групи	
	I-P (n=483)	II-P (n=257)
	абс. (%)	абс. (%)
<b>Скарги, у т.ч.</b>		
Скарги	138 (28,6)	120 (46,7) *p<0,0001
біль низом живота	30 (6,2)	24 (9,3)
кров'янисті виділення з піхви	95 (19,7)	94 (36,6) *p<0,0001
контактні кровомазання	10 (2,1)	14 (5,5) *p=0,0340
виділення з піхви, свербіж	36 (7,5)	23 (8,95)
Тривалість існування ЕЦЕ, роки	1,06±0,12	4,05±0,49 *p<0,0001
ВПЛ-інфікування	24 (4,97)	28 (10,9) *p=0,0086
Розміри ЕЦЕ, см	2,02±0,08	2,55±0,12* *p=0,0006
<b>Особливості кольпоскопічної картини</b>		
атипова зона трансформації	-	1 (1,7)
ацетобіла зона	7 (12,3)	11 (18,3)
відкриті отвори залоз	4 (7,0)	1 (1,7)
гіпертрофія шийки матки	7 (12,3)	2 (3,3)
йоднегативна зона	2 (3,5)	9 (15,0) *p=0,0364
мозаїка	6 (10,5)	8 (13,3)
наботові кисти	8 (14,0)	4 (6,7)
незавершена зона трансформації	8 (14,0)	11 (18,3)
посилений судинний малюнок	7 (12,3)	6 (10,0)
пунктація	5 (8,8)	7 (11,7)

**Примітка.** \*p<0,05 між I-P і II-P групами.

У пацієток з вперше виниклою та рецидивом ЕЦЕ шийки матки частіше ( $p<0,05$ ) виявлявся вагінальний кандидоз порівняно із жінками контрольної групи (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Особливості цитологічної, бактеріоскопічної та бактеріологічної пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (ретроспективний аналіз)**

Показник	Клінічні групи		
	I-P (n=483)	II-P (n=257)	K-P (n=150)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4
Цитологічне дослідження за Папаніколау: тип I	92 (19,1)	42 (16,3)	90 (60,0) * $p<0,0001$ , ** $p<0,0001$
тип IА	229 (47,4)	125 (48,6)	50 (33,3) * $p=0,0025$ , ** $p=0,0030$
тип IБ	97 (20,1)	60 (23,4)	10 (6,7) * $p<0,0001$ , ** $p<0,0001$
тип IIIА	57 (11,8)	26 (10,1)	-
тип IIIБ	8 (1,7)	4 (1,6)	-
Bethesda (2001) NILM	321 (66,46)	167 (64,98)	140 (93,3) * $p<0,0001$ , ** $p<0,0001$
1	2	3	4
ASC-US	97 (20,1)	60 (23,4)	10 (6,7) * $p<0,0001$ , ** $p<0,0001$
LSIL	57 (11,8)	26 (10,1)	-
HSIL	8 (1,7)	4 (1,6)	-

1	2	3	4
Бактеріоскопічне дослідження:			
Флора паличкова	327 (67,7)	170 (66,15)	107 (71,3)
Флора кокова	42 (8,7)	22 (8,6)	7 (4,67)
Флора змішана	114 (23,6)	65 (25,3)	36 (24,0)
лейкоцити, п/з	35,04±1,73	37,75±1,38	13,99±1,21 *p<0,0001, **p<0,0001
C. albicans	127 (19,1)	49 (26,3)	20 (13,3) *p=0,0259, **p=0,0004
G. vaginalis	12 (8,0)	18 (7,0)	28 (5,8)
Tr. vaginalis	6 (2,3)	16 (3,3)	1 (0,7) **p=0,0145)
псевдомікоз	7 (2,7)	22 (4,6)	4 (2,7)

**Примітка.** \*p<0,05 між I-P та K-P групами;

\*\*p<0,05 між II-P і K-P групами.

Аналіз лікування, яке призначалось пацієнткам I-P групи показав, що 26,3 % пацієнткам найчастіше передбачало застосування нестероїдних протизапальних середників (28,6 %) та антибіотикотерапію (20,3 %). Лише у 11,4 % випадків пацієнткам було призначено вагінальні антисептики, у 3,9 % - препарати для відновлення гормонального балансу, у 1,9% - препарати, що нормалізують стан вагінальної мікробіоти. Препаратів, що впливають на репарацію та регенерацію епітелію, не було призначено у жодному випадку. Подібну тенденцію відзначено і у випадку пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (II-P група).

Пацієнткам з рецидивом ЕЦЕ шийки матки достовірно частіше виконувалась діатермоконізація (24,1 %, p=0,0097) та кріодеструкцію шийки матки (8,2 %, p=0,0236) у порівнянні з пацієнтками I-P групи. Саме

діатермоконізація шийки матки найчастіше виконувалась пацієнткам обох груп (рис. 3.1).

Заслуговує на особливу увагу, що 5,8 % пацієток I-P групи та 6,2 % пацієтки II-P групи, яким було виконано петлеву ексцизію або діатермоконізацію шийки матки, на момент здійснення втручання не народжували жодного разу.

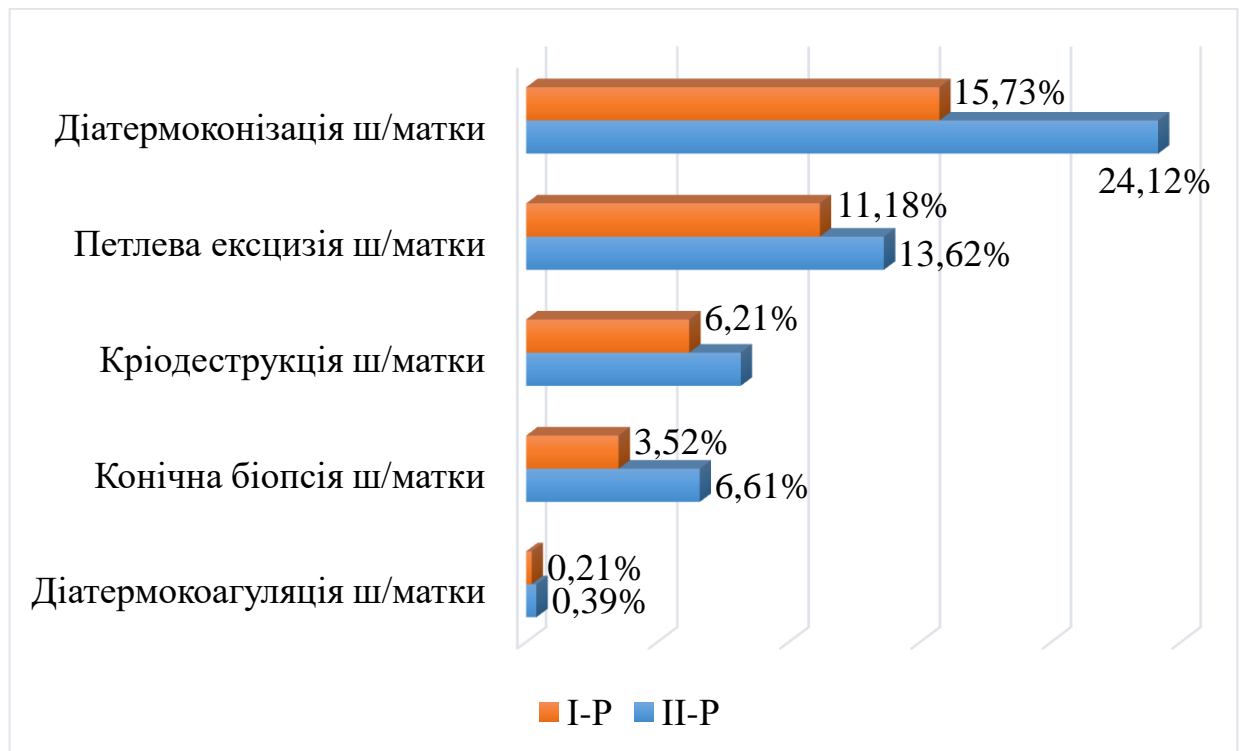


Рис. 3.1. Структура попередніх оперативних методів лікування ЕЦЕ (ретроспективний аналіз) ( % )

За результатами проведеного ретроспективного дослідження встановлено, що як уперше діагностовану, так і рецидив ЕЦЕ шийки матки найчастіше відзначають у жінок раннього та активного репродуктивного віку. Для рецидиву ЕЦЕ притаманний маніфестний перебіг та частіше поєднання із ВПЛ інфікуванням, кольпітом та цервіцитом, порушеннями стану мікробіоти піхви, проте у той же час пацієтки схильні протягом тривалішого часу відтермінувати лікування. Серед використовуваних методів лікування, як вперше діагностованої, так і рецидиву ЕЦЕ шийки

матки, левову частку склали інвазивні втручання у поєднанні з переважним використанням антибактеріальних та нестероїдних протизапальних засобів.

Провідну роль у рецидивуванні ЕЦЕ шийки матки відіграють наступні чинники ризику: наявність в анамнезі 2 та більше пологів (ВШ=6,11; 95% ДІ: 3,68-10,15,  $p=0,0012$ ), гінекологічних захворювань дисгормонального генезу (міоми матки) (ВШ=7,53; 95% ДІ: 2,94-19,31,  $p=0,0338$ ), хронічних запальних захворювань матки та додатків (ВШ=13,83; 95% ДІ: 5,46-35,03,  $p=0,0080$ ), внутрішньоматкових інструментальних втручань (ВШ=2,96; 95% ДІ: 2,04-4,29,  $p=0,0063$ ), лапароскопічних та лапаротомних втручань на ОМТ (ВШ=4,27; 95% ДІ: 2,04-8,91,  $p=0,0469$ ), симптомний, маніфестативний перебіг ЕЦЕ шийки матки (ВШ=2,19; 95% ДІ: 1,60-3,00,  $p=0,0172$ ) та наявність частих інфекційних захворювань (ВШ=2,76; 95% ДІ: 1,77-4,31,  $p=0,0260$ ) в анамнезі (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

### Оцінка чинників ризику рецидивування ЕЦЕ шийки

Чинник ризику	ВШ (95% ДІ)	p
1	2	3
2 і > пологів в анамнезі	6,11 (3,68-10,15)	0,0012
Анемія	2,10 (1,35-3,28)	0,0767
Артифіційні аборти	0,58 (0,33-1,00)	0,6028
Внутрішньоматкові інструментальні втручання	2,96 (2,04-4,29)	0,0063
Інфекційні захворювання (ГРВІ, грип, пневмонія) >3 разів/рік	2,76 (1,77-4,31)	0,0260
Лапароскопічні та лапаротомні втручання на ОМТ	4,27 (2,04-8,91)	0,0469
Міома матки	7,53 (2,94-19,31)	0,0338

## Продовження таблиці 3.6

1	2	3
Обтяжений алергологічний анамнез	2,75 (0,91-8,28)	0,7823
Самовільні викидні	0,72 (0,34-1,47)	0,3164
Симптомний перебіг ЕЦЕ	2,19 (1,60-3,00)	0,0172
Хронічні запальні захворювання матки та додатків	13,83 (5,46-35,03)	0,0080

Таким чином, ускладнену рецидивуючу ЕЦЕ шийки матки не слід трактувати як ізольовану патологію, яку можливо усунути радикально та швидко, застосовуючи лише засоби місцевої дії (як медикаментозні, так і інвазійні), а як ймовірний індикатор порушення репродуктивного здоров'я жінки, яким не варто легковажити. Водночас існуючі загальноприйняті методики обстеження, тактики ведення та профілактики подальших рецидивів ЕЦЕ шийки матки потребують удосконалення.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Мазур ЮЮ. Клінічна картина ектопії шийки матки у жінок пізнього репродуктивного віку. Матеріали симпозиуму з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу»; 2017 Кві. 6; Львів. Львів; 2016. с. 62-63.

2. Мазур ЮЮ. Клінічні особливості ектопії шийки матки у жінок у менопаузі. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії»; 2017 Жов. 27-28; Львів. Львів; 2017. с. 34-37.

3. Mazur YuYu, Pyrohova VI. Analysis of complicated cervical ectopy clinical course and recurrence. «EUREKA: Health Sciences». 2018; 1:17-26.

## РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНОЇ КОГОРТИ ПАЦІЄНТОК

Первинна рандомізація пацієнток здійснювалась у залежності від обраної тактики лікування.

В основну групу включено 61 жінку з ускладненим рецидивуючим перебігом ЕЦЕ шийки матки, ведення пацієнток здійснювалось за запропонованим планом лікування.

Групу порівняння склала 61 пацієнтка з ускладненим рецидивуючим перебігом ЕЦЕ шийки матки, ведення яких здійснювалось згідно клінічного протоколу МОЗ «Доброякісні та передракові процеси шийки матки» [67].

У залежності від отриманих результатів обстежень у групах сформовано підгрупи пацієнтів: у підгрупі 1А та 2А включались пацієнтки при інфікуванні одним генотипом папіломавірусу з клінічно малозначимим вірусним навантаженням, відсутністю експресії Ki-67 та негативною реакцією на маркер p16INK4a в біоптатах шийки матки; у підгрупі 1В та 2В – пацієнтки з інфікуванням декількома типами ВПЛ одночасно, значимим рівнем вірусного навантаження, наявною експресією Ki-67 і/або фокальною реакцією на маркер p16INK4a.

У контрольну групу включено 30 практично здорових жінок віком від 27 до 44 років (середній вік –  $33,03 \pm 6,92$  років), що звернулись на черговий профілактичний гінекологічний огляд з відсутністю патології шийки матки і на момент звернення і ЕЦЕ шийки матки в анамнезі. За віковою ознакою групи між собою достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

## Розподіл когорти обстежених жінок за віком

Вік, роки	Клінічні групи						
	Основна (n=61)			Порівняння (n=61)			Контрольна група (n=30)
	Підгрупа 1А (n=30)	Підгрупа 1В (n=31)	разом	Підгрупа 2А (n=31)	Підгрупа 2В (n=30)	разом	
	абс. (%)	абс. (%)		абс. (%)	абс. (%)		абс. (%)
20-34	16 (53,33)	19 (61,29)	35 (57,38)	18 (58,06)	12 (40,00)	30 (49,18)	20 (66,67)
35-49	14 (46,67)	12 (38,71)	26 (42,62)	13 (41,94)	18 (60,00)	31 (50,82)	10 (33,33)
M±m	34,63±7,61	32,48±8,32	33,54±7,04	33,84±6,45	35,40±7,35	34,61±6,99	33,03±6,92



Аналізуючи структуру екстрагенітальної патології (табл. 4.2), відзначимо, що майже у кожній другій пацієнтки з рецидивом ускладненої ЕЦЕ було діагностовано наявність анемії, цей показник виявився достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим у порівнянні із групою контролю, де він становив 16,67%. Рівень гемоглобіну у жінок з діагностованою анемією знаходився однак у межах незначимих відхилень - у пацієток основної групи цей показник склав у середньому  $111,69 \pm 1,54$  г/л, у пацієток групи порівняння –  $107,44 \pm 1,76$  г/л відповідно.

У більш, ніж третини пацієток дослідних груп відзначено наявність частих (більше 3 разів на рік) інфекційних захворювань (ГРВІ, грип), достовірно більше порівняно із групою контролю (16,67%), що ймовірно пов'язано із порушеннями стану загального імунного статусу у даного контингенту.

Таблиця 4.2

#### Структура екстрагенітальної патології в обстежених жінок

Захворювання	Клінічні групи		
	Основна (n=61)	Порівняння (n=61)	Контрольна (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Ангіна (>3 разів/рік)	9 (14,75)	10 (16,39)	5 (16,67)
Анемія	26 (42,62)	32 (52,46)	5 (16,67) *p=0,0070, **p=0,0003
Варикозна хвороба н/к	-	1 (1,64)	-
Вегетосудинна дистонія	-	1 (1,64)	1 (3,33)
Вірусний гепатит А	-	1 (1,64)	-
Вузловий зоб	-	4 (6,56)	1 (3,33)

## Продовження таблиці 4.2

ГРВІ, грип (>3 разів/рік)	23 (37,70)	27 (44,26)	5 (16,67) *p=0,0259, **p=0,0044
Жовчнокам'яна хвороба	-	1 (1,64)	1 (3,33)
Ревматоїдний артрит	-	2 (3,28)	1 (3,33)
Хронічний бронхіт	1 (1,64)	6 (9,84)	-
Хронічний гайморит	1 (1,64)	1 (1,64)	-
Хронічний гастрит	2 (3,28)	5 (8,20)	-
Хронічний пієлонефрит	2 (3,28)	2 (3,28)	-

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

Привертає увагу також частка хронічних захворювань (хронічний гайморит, хронічний бронхіт, хронічний гастрит, хронічний пієлонефрит), діагностованих у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки; даний показник склав у середньому 16,39%. Обтяжений алергологічний анамнез було виявлено у 10 (16,39 %) пацієток основної групи та 9 (14,75 %) пацієток групи порівняння, достовірно (p=0,0271 та p=0,0458 відповідно) частіше, ніж у жінок групи контролю (3,33%).

Згідно даних літератури, одним із чинників, що можуть сприяти виникненню як фонових процесів шийки матки загалом, так і ЕЦЕ зокрема, є високий паритет. Подібна тенденція спостерігається і у пацієток, включених у дослідження. У жінок із рецидивом ЕЦЕ в анамнезі виявлено майже удвічі більше вагітностей у порівнянні із групою контролю; частка пологів у даній когорти пацієток також достовірно перевищувала таку у жінок контрольної групи. Більш ніж у половини пацієток основної та групи порівняння було не менше 2 пологів per vias naturalis, цей показник також виявився достовірно вищим, аніж у жінок групи контролю.

Таблиця 4.3

## Оцінка стану репродуктивної функції пацієнток клінічних груп

Показник	Клінічні групи		
	Основна група (n=61)	Група порівняння (n=61)	Контрольна група (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Вагітності: жодної	6 (9,84)	4 (6,56)	8 (26,67) **p=0,0238
одна	11 (18,03)	12 (19,67)	11 (36,67)
2 і >	44 (72,13)	45 (73,77)	11 (36,67) *p=0,0013, **p=0,0008
пологи: не було	7 (11,48)	6 (9,84)	8 (26,67)
Одні пологи	18 (29,51)	16 (26,23)	12 (40,00)
2 і > пологів	36 (59,02)	39 (63,93)	11 (36,67) *p=0,0432, **p=0,0137
артифіційні аборти	9 (14,75)	9 (14,75)	3 (10,00)
самовільні викидні	13 (21,31)	11 (18,03)	3 (10,00)
завмерла вагітність	10 (16,39)	9 (14,75)	1 (3,33) *p=0,0271, **p=0,0458

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

Виникнення рецидивів ЕЦЕ у даної когорти пацієнток можна пояснити не лише впливом гестаційних змін гормонального гомеостазу, а й розвитком

нейротрофічних розладів у рубцево змінених тканинах, формування яких відбулось внаслідок травм шийки матки у пологах. Так, у кожної п'ятої пацієнтки з рецидивом ЕЦЕ діагностовано розриви шийки матки у пологах в анамнезі ( $p=0,0149$  та  $p=0,0392$  відповідно) частіше порівняно із жінками групи контролю, де цей показник склав 2 (6,67 %2).

При аналізі структури репродуктивних втрат встановлено, що у пацієток дослідних груп кожна п'ята вагітність завершувалась самовільним викиднем, при чім частка вагітностей, що не розвивались, у пацієток груп 1 та 2 виявилась достовірно вищою у порівнянні із контрольною групою (табл. 4.3).

Про наявність порушень гормонального гомеостазу у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки свідчать і результати аналізу стану менструальної функції у даного контингенту.

Вік настання менархе у пацієток дослідних груп коливався у межах від 12 до 19 років, у групі контролю натомість – від 13 до 14 років. Так, менархе у пацієток основної групи та групи порівняння наступило достовірно ( $p<0,05$ ) пізніше, ніж у жінок групи контролю, однак даний показник знаходився у межах популяційної норми.

Менструальна кровотеча у пацієток дослідних груп тривала від 3 до 9 днів (у групі контролю – від 4 до 6 днів), загальна тривалість менструального циклу у жінок груп 1 та 2 коливалася у межах від 21 до 32 днів (у контрольній групі – від 27 до 29 днів), проте за даними показниками групи достовірно між собою не відрізнялись ( $p>0,05$ ).

Натомість розлади менструальної функції було діагностовано у більш, ніж половини жінок досліджуваних груп: у кожної п'ятої визначалась наявність альгодисменореї та нерегулярний менструальний цикл, достовірно ( $p<0,05$ ) частіше, ніж у жінок контрольної групи (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

## Характеристика менструальної функції жінок дослідних груп

Показник	Клінічні групи		
	Основна (n=61)	Група (n=61)	Контрольна (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4
Менархе вчасне	55 (90,16)	54 (88,52)	29 (96,67)
Менархе раннє	-	-	1 (3,33)
Менархе пізнє	6 (9,84)	7 (11,48)	-
Тривалість МЦ (дні)	28,36±0,11	28,37±0,23	28,23±0,12
Тривалість менструальної кровотечі (дні)	4,62±0,10	4,70±0,12	4,65±0,09
Порушення менструальної функції:	35 (57,38)	34 (55,74)	3 (10,00) *p<0,0001, **p<0,0001
альгодисменорея	12 (19,67)	15 (24,59)	1 (3,33) *p=0,0090, **p=0,0016
гіперменорея	5 (8,20)	5 (8,20)	-
олігоменорея	6 (9,84)	1 (1,64)	-
опсоменорея	2 (3,28)	5 (8,20)	-
пройоменорея	2 (3,28)	2 (3,28)	-
нерегулярний МЦ	11 (18,03)	9 (14,75)	1 (3,33) *p=0,0157, **p=0,0458

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

Середній вік сексуального дебюту у жінок групи контролю склав  $22,03 \pm 0,76$  років, достовірно нижчим цей показник виявився як у пацієток основної групи –  $17,89 \pm 0,39$  ( $p < 0,0001$ ), так і групи порівняння, де склав  $18,85 \pm 0,42$  років ( $p < 0,0005$ ).

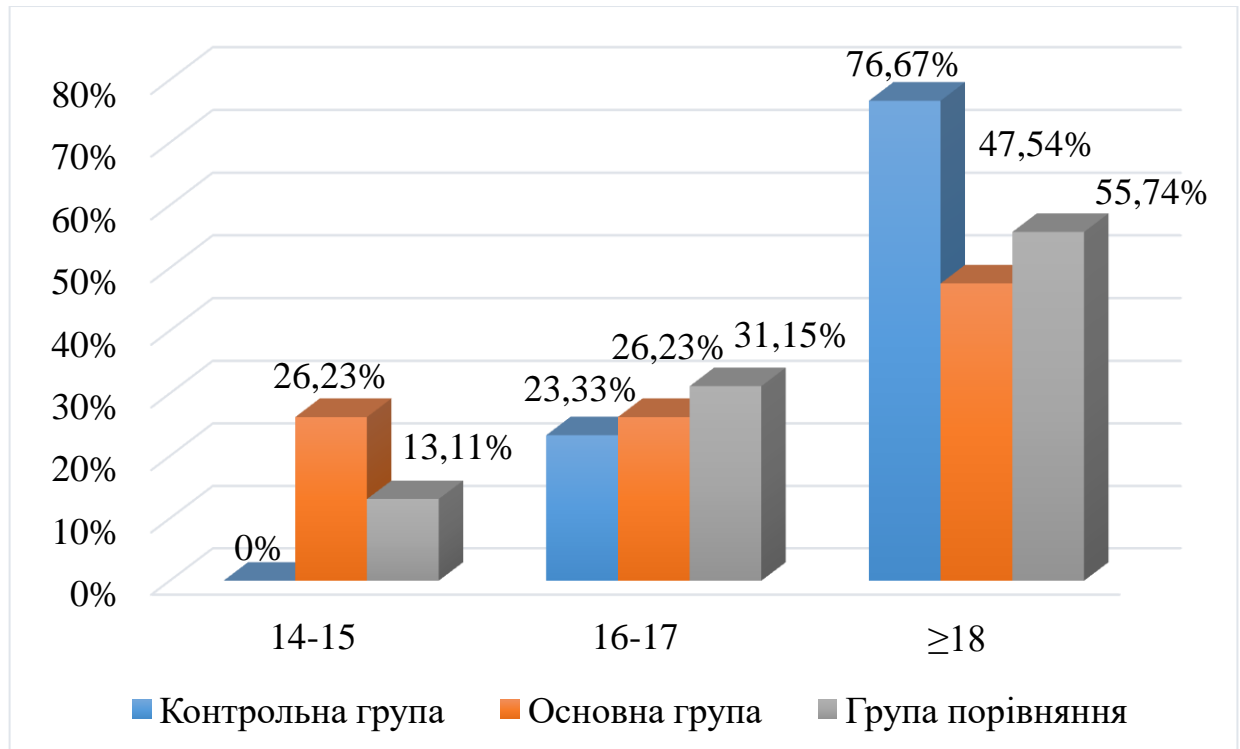


Рис. 4.1. Розподіл обстежених жінок за віком початку статевого життя (%)

Лише близько половини жінок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки розпочали статеве життя у віці 18 років та старшому, натомість у майже кожної п'ятої із даної когорти сексуальний дебют наступив у віці не більше 15 років (рис. 4.1).

У даному контексті нами було проаналізовано показники проміжку від початку менархе до сексуального дебюту в обстежених жінок. Найбільш тривалим цей інтервал виявився у жінок контрольної групи, склавши  $9,09 \pm 0,78$  років, достовірно нижчим – у пацієток основної групи ( $4,46 \pm 0,43$  роки,  $p < 0,0001$ ) та групи порівняння ( $5,46 \pm 0,45$  років,  $p = 0,0002$ ) відповідно.

Майже у кожної п'ятої пацієнтки з рецидивом ЕЦЕ шийки матки інтервал між менархе та сексуальним дебютом склав менше 2 років (у 9,84% (n=6) пацієнток основної групи та 3,28% (n=2) пацієнток групи порівняння початок статевого життя наступив або до, або із початком менархе) і лише у близько половини – більше 5 років (рис.4.2).

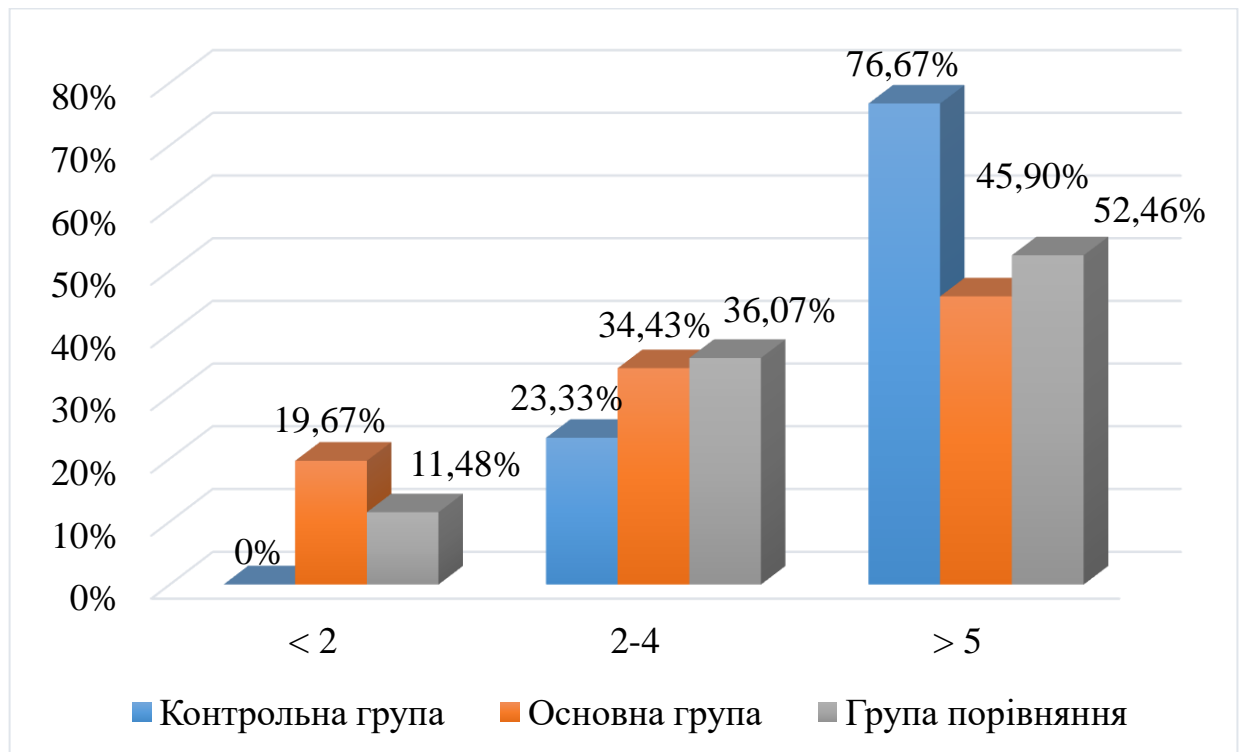


Рис. 4.2. Інтервал від початку менархе до дебюту статевого життя у жінок дослідних груп (%)

Привертає увагу також той факт, що у пацієнток основної групи та 2 було достовірно ( $p < 0,0001$ ) більше статевих партнерів у порівнянні із жінками контрольної групи. У більш ніж половини жінок групи контролю був лише один статевий партнер, натомість у пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки цей показник виявився удвічі нижчим. Водночас у кожній п'ятій пацієнтки дослідних груп було 4 та більше статевих партнерів (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

## Розподіл обстежених жінок за кількістю статевих партнерів

Кількість статевих партнерів	Клінічні групи		
	Основна (n=61),	Порівняння (n=61)	Контрольна (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	12 (19,67)	16 (26,23)	16 (53,33) *p=0,0020, **p=0,0140
2	15 (24,59)	14 (22,95)	12 (40,00)
3	16 (26,23)	18 (29,51)	2 (6,67) *p=0,0090, **p=0,0031
≥4	18 (29,51)	13 (21,31)	-

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

Привертає увагу значна частка жінок з обтяженим гінекологічним анамнезом в усіх групах – у контрольній групі майже половина обстежених (46,67%) перенесла раніше хоча би 1 гінекологічне захворювання, достовірно (p<0,05) вищим даний показник виявився у пацієток основної групи, склавши 96,72% (p<0,0001), та групи порівняння, де він становив 90,16% (p<0,0001).

Порівняно з жінками групи контролю, достовірно (p<0,05) частіше у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки в анамнезі діагностували гормонозалежні гінекологічні захворювання (аденоміоз, кисти яєчників), запальні захворювання (кольпіт, хронічний сальпінгоофорит), а також порушення стану біоценозу піхви.



Серед захворювань, діагностованих в анамнезі лише у пацієнок основної та групи порівняння, привертає увагу вагома частка АМК, гіперплазії ендометрію та передракових захворювань шийки матки (CIN I) – дані нозологічні одиниці були виявлені у майже кожної п'ятої пацієнтки (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

### Структура гінекологічних захворювань в анамнезі обстежених жінок

Захворювання	Клінічні групи		
	Основна (n=61)	Порівняння (n=61)	Контрольна (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4
Аденоміоз	10 (16,39)	13 (21,31)	1 (3,33) *p=0,0271, **p=0,0051
АМК	11 (18,03)	15 (24,59)	-
Бартолініт	-	-	1 (3,33)
Патологія ендометрію (гіперплазія, поліпи)	9 (14,75)	16 (26,23)	-
Ектопічна вагітність	-	4 (6,56)	-
Киста яйника	9 (14,75)	11 (18,03)	1 (3,33) *p=0,0458, **p=0,0157
Кольпіт	39 (63,93)	38 (62,30)	7 (23,33)* ** (*p=0,0001, **p=0,0002)
Міома матки	4 (6,56)	7 (11,48)	2 (6,67)
Первинне непліддя	-	-	2 (6,67)

## Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4
Поліп цервікального каналу	4 (6,56)	4 (6,56)	-
Порушення стану мікробіоти піхви, у т.ч.:	23 (37,70)	22 (36,07)	5 (16,67) *p=0,0259, **p=0,0386
бактеріальний вагіноз	2 (3,28)	4 (6,56)	2 (6,67)
вагінальний кандидоз	18 (29,51)	17 (27,87)	3 (10,00) *p=0,0178, **p=0,0280
Хронічний ендометрит	2 (3,28)	3 (4,92)	-
Хронічний сальпінгоофорит	12 (19,67)	9 (14,75)	1 (3,33) *p=0,0090, **p=0,0458
CIN I	16 (26,23)	13 (21,31)	-

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

У 16,39% пацієток основної групи та 14,75% пацієток групи порівняння в анамнезі були лапароскопічні або лапаротомні втручання на ОМТ, що достовірно (p<0,05) вище у порівнянні із групою контролю, де цей показник становив 3,33% (p=0,0271 та p=0,0458 відповідно).

Основними скаргами пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки при зверненні для обстеження та первинному огляді були: наявність мажучих кров'янистих або сукровичних виділень з піхви (ациклічних і/або контактних), збільшення серозних виділень з піхви у кількості, що викликало дискомфорт та у деяких випадках – необхідність використовувати щоденні гігієнічні прокладки, поява виділень з піхви з неприємним запахом та

зміненим кольором, ниючий біль і/або відчуття дискомфорту у нижніх відділах живота, свербіж і/або печіння у ділянці зовнішніх статевих органів. Лише у 3,28% пацієток основної групи та 1,64% пацієток групи порівняння скарги були відсутні (рис. 4.3).

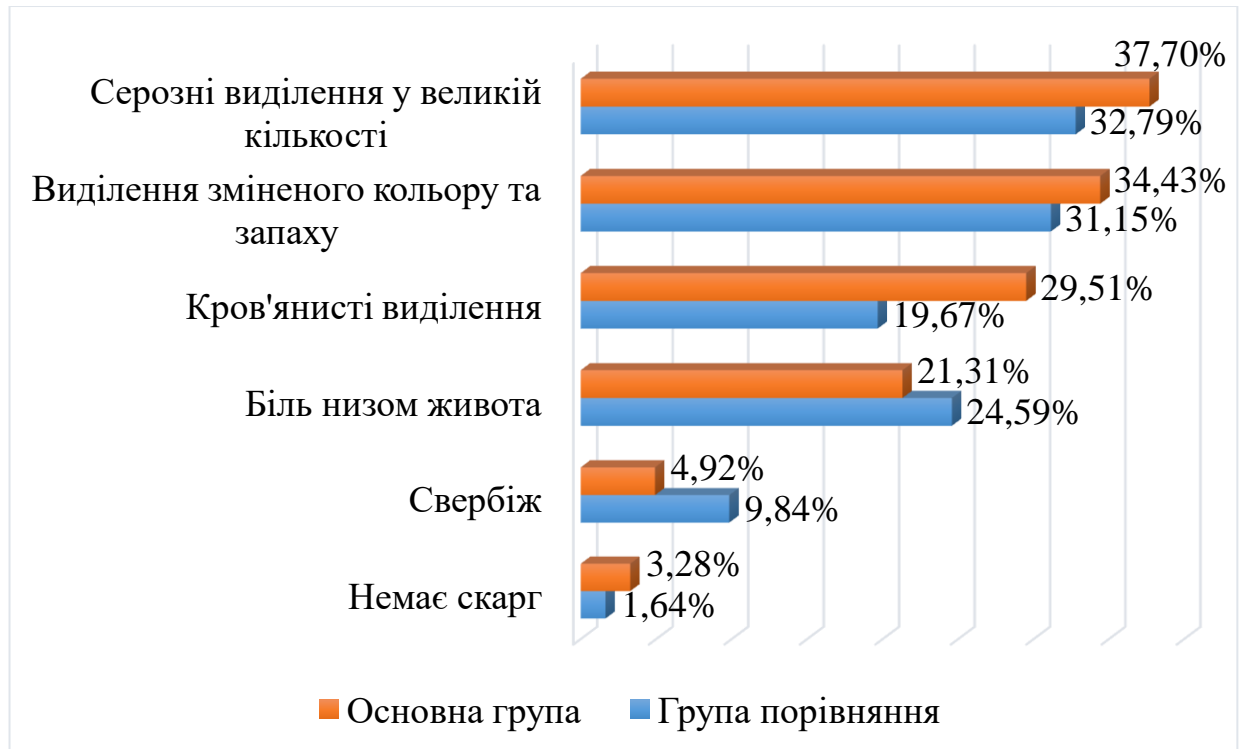


Рис. 4.3. Розподіл скарг у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки, %

Наявність скарг у більшості пацієток можна пояснити ускладненим перебігом ЕЦЕ на тлі порушень вагінального біоценозу, тривалої наявності запальних процесів піхви та шийки матки, що ймовірно спричиняло підвищену кровоточивість та ранимість останньої.

Інтервал від встановлення діагнозу ускладненої ЕЦЕ шийки матки до отримання належного лікування в усіх обстежених перевищив 1 рік і у пацієток основної групи склав  $19,46 \pm 4,30$  місяців, у пацієток групи порівняння –  $17,34 \pm 4,49$  місяців.

Відзначимо, що більш, ніж кожна друга пацієтка обох дослідних груп повторно зверталась по допомогу до гінеколога не пізніше, ніж через 6 місяців після попереднього візиту, що можна пояснити наявністю

симптомного перебігу ЕЦЕ і/або відсутністю ефекту від отриманого консервативного (місцевого) лікування.

Водночас третина пацієток основної групи та кожна п'ята пацієнтка групи порівняння не звертались до лікаря не менше 1 року, а 2 (3,28%) жінки основної групи та 4 (6,56%) жінки групи порівняння – більше 5 років (рис. 4.4).

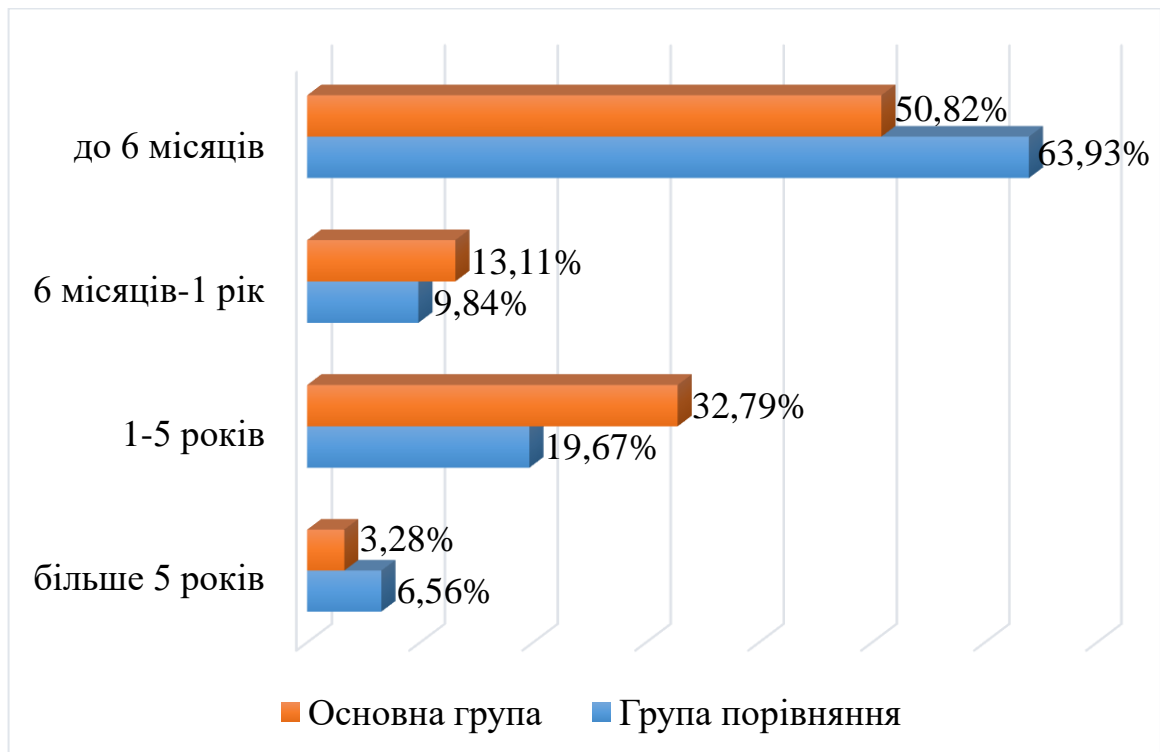


Рис. 4.4. Розподіл обстежених жінок за терміном останнього візиту до гінеколога, %

Термін від отриманого попередньо лікування до виявлення рецидиву ЕЦЕ шийки матки у пацієток основної групи склав у середньому  $4,10 \pm 0,67$  років, у жінок групи порівняння –  $5,90 \pm 1,19$  років.

При аналізі отриманого попередньо лікування нами встановлено, що майже кожна п'ята пацієнтка обох груп отримала той чи інший вид інтервенційного лікування ЕЦЕ, близько третини пацієток – лише місцеве консервативне лікування і майже половині усіх обстежених не було призначено жодного лікування або ж вони від нього відмовились (рис. 4.5).

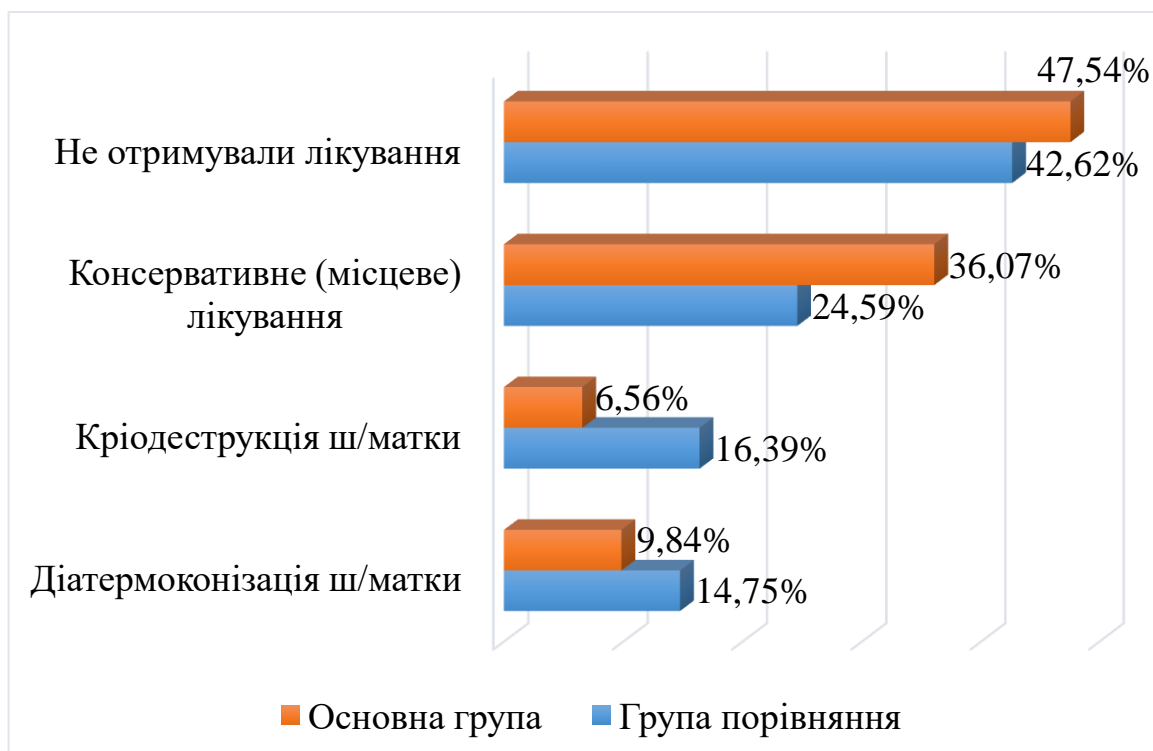


Рис. 4.5. Структура отриманого попереднього лікування ЕЦЕ шийки матки у жінок дослідних груп (%)

Таким чином, як свідчать результати проведеного клінічного аналізу, дослідні групи були сформовані згідно мети та завдань наукового дослідження, є однорідними за анамнестичними та клінічними особливостями, а також було виявлено наявність як чинників розвитку патології шийки матки, так і кофакторів, що можуть сприяти персистенції та реалізації онкогенного потенціалу ВПЛ у даного контингенту пацієток. Вищенаведене є підставою для проведення подальших досліджень та дозволяє отримати об'єктивні результати при застосуванні запланованих лікувально-профілактичних заходів.

## **РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВАГІНАЛЬНОГО БІОЦЕНОЗУ, ЦИТОЛОГІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ПАПЛОМАВІРУСНОГО ІНФІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТОК З РЕЦИДИВОМ ЕКТОПІЇ ЦИЛІНДРИЧНОГО ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ**

### **5.1. Стан мікробіоти піхви та цитологічної картини у жінок з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки**

Підвищення рН піхви сприяє підвищенню ризику інфікування декількома типами ВПЛ та розвитку LSIL у жінок віком до 35 і старше 65 років [145]. На даний час встановлено існування кореляційного зв'язку між наявністю бактеріального вагінозу (БВ) та персистенцією ВПЛ у цервікальному каналі [164]. Саме тому одним із завдань нашого дослідження було виявити та вивчити особливості стану мікробіоти піхви у пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки, зокрема на тлі інфікування ВПЛ.

При аналізі даних бактеріоскопічного обстеження за ознакою переважаючого типу вагінальної мікрофлори (паличкового, кокового чи змішаного) достовірних відмінностей поміж групами виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Натомість рівень лейкоцитів у пацієнток основної групи та групи порівняння виявився у 4 рази вищим, аніж у жінок групи контролю ( $p < 0,0001$ ). Також достовірні відмінності було виявлено поміж рівнями рН вагінального вмісту: лише у кожної п'ятої пацієнтки з рецидивом ЕЦЕ цей показник знаходився у межах норми; середні ж значення показника у пацієнток основної групи та групи порівняння демонстрували зсув вагінального рН у лужний бік. Такі зміни рН вагінального середовища можна пояснити зменшенням кількості лактобактерій і, як наслідок, зниженням захисної функції лактофлори піхви у жінок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

## Результати бактеріоскопічного дослідження обстежених жінок

Показник	Клінічні групи		
	Основна (n=61)	Порівняння (n=61)	Контрольна (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Флора паличкова	46 (75,41)	38 (62,30)	21 (70,00)
Флора кокова	4 (6,56)	7 (11,48)	1 (3,33)
Флора змішана	11 (18,03)	16 (26,23)	8 (26,67)
Клітини епітелію (п/з)	4,90±0,23	4,38±0,21	4,80±0,37
Лейкоцити (п/з)	37,80±3,98	32,68±3,50	8,83±1,48 *p<0,0001, **p<0,0001
рН піхви (M±m)	5,53±0,11	5,61±0,23	4,06±0,11* **
4,0-4,4	12 (19,67)	14 (22,95)	25 (83,33)* **
4,7-7,0	49 (80,33)	47 (77,05)	5 (16,67) *p<0,0001, **p<0,0001

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

При подальшому аналізі отриманих нами даних було здійснено підрахунок балів згідно шкал Donders G. et al. [158] та Nugent R. P. et al. [107, 200] для інтерпретації виявлених змін вагінального біоценозу (табл. 5.2)

Таблиця 5.2

## Оцінка порушень стану мікробіоти піхви у пацієток з рецидивом ЕЦЕ

Бали	Клінічні групи		
	Основна (n=61)	Порівняння (n=61)	Контрольна (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Шкала Donders			
<3	40 (65,57)	41 (67,21)	29 (96,67) *p<0,0001, **p=0,0001
3-4	13 (21,31)	9 (14,75)	1 (3,33) *p=0,0051, **p=0,0458
5-6	6 (9,84)	7 (11,48)	-
>6	2 (3,28)	4 (6,56)	-
шкала Nugent			
0-3	17 (27,87)	14 (22,95)	25 (83,33) *p<0,0001, **p<0,0001
4-6	31 (50,82)	28 (45,90)	5 (16,67) *p=0,0005, **p=0,0027
>6	13 (21,31)	19 (31,15)	-

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

При використанні шкали, запропонованої Donders G. зі співавторами, нами було діагностовано наявність чи відсутність у пацієтки мікроскопічних ознак аеробного вагініту (АВ), а також ступінь важкості його



перебігу, базуючись на оцінці домінування чи витіснення лактобацил, фонові флори, кількості лейкоцитів (з визначенням серед них частки «токсичних») та частки парабазальних епітеліоцитів. Спираючись на вищенаведені критерії, було встановлено наявність ознак АВ у близько третини пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки, у той час, як у 96,67% жінок групи контролю ознак АВ виявлено не було (сума балів <3). Оцінюючи важкість перебігу АВ у даної когорти пацієток, зазначимо, що у переважної більшості діагностовано легкий ступінь (сума балів 3-4) і лише у 2 пацієток основної групи (3,28%) та 4 пацієток групи порівняння (6,56%) відзначено ознаки важкого перебігу АВ (сума балів перевищувала 6).

При оцінці біоценозу піхви за шкалою Nugent R. P. менш ніж третини пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки виявлено домінування морфотипу *Lactobacillus* spp. (сума балів від 0 до 3), достовірно рідше, ніж у жінок групи контролю, де цей показник склав 83,33% ( $p < 0,0001$ ). Водночас ознаки БВ (домінування морфотипів *G. vaginalis* і *Bacteroides* spp., сума балів більше 6) діагностовано у 21,31% пацієток основної групи та 31,15% пацієток групи порівняння. Зазначимо також, що у 3 (4,92%) пацієток основної групи та 4 (6,56%) пацієток групи порівняння було відзначено наявність ознак водночас і АВ, і БВ.

Дослідження складу мікробіоти піхви здійснювалось за допомогою системи A.F.GENITAL SYSTEM, що дозволяла виявляти, напівкількісно підраховувати, попередньо ідентифікувати і визначати чутливість до антибіотиків *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*, виявляти і ідентифікувати *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp./*Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae* (Group B) і *Candida* spp. При аналізі структури біоценозу піхви відзначено значний поліморфізм мікрофлори у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки: у жінок основної групи у різних асоціаціях визначалось 10 інфектів, у групі порівняння – 11, у той час, як у жінок групи контролю – 4 (Рис. 5.1).

Достовірно частіше у пацієток з рецидивом ЕЦЕ визначались асоціації 2 мікроорганізмів одночасно – в 9 (14,75%) випадках (основна група) та 16 (26,23%) випадках (група порівняння) у порівнянні із жінками контрольної групи, де цей показник становив 1 (3,33%) ( $p=0,0458$  та  $p=0,0008$  відповідно). Водночас у майже третини пацієток основної та групи порівняння визначались асоціації 3 інфектів одночасно, що не спостерігалось у жодної із обстежених жінок групи контролю.

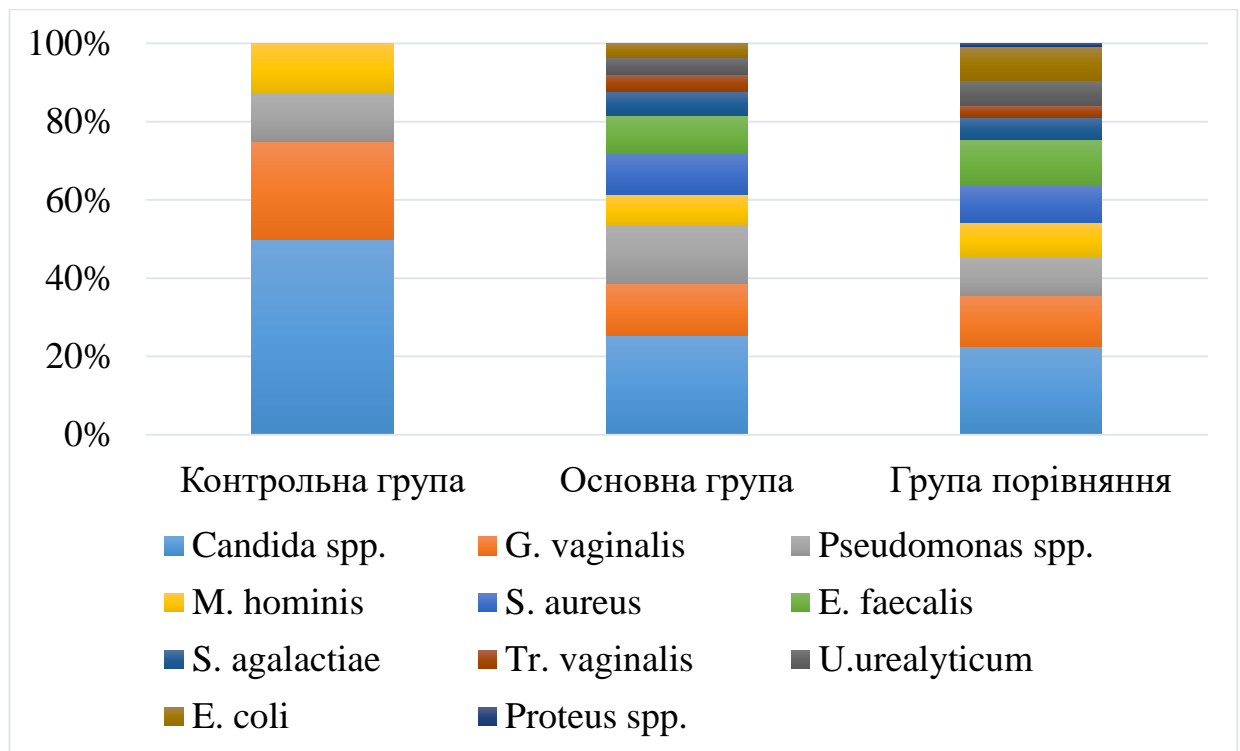


Рис. 5.1. Структура вагінальної мікробіоти у жінок дослідних груп (%)

У жінок контрольної групи найчастіше визначались *Candida spp.* – у 13,33% випадків та *G. vaginalis* – 6,67% випадків відповідно, однак достовірно ( $p<0,05$ ) рідше, ніж у пацієток основної групи та групи порівняння. У пацієток з рецидивом ЕЦЕ *Candida spp.* висівалась майже у кожної другої жінки, *G. vaginalis*, *E. faecalis*, *Pseudomonas spp.* та *S. aureus* визначались у кожної п'ятої жінки. З-поміж усіх обстежених лише у пацієток основної групи та групи порівняння було висіяно *E. coli*, *E. faecalis*, *S. agalactiae* (Group B), *S. aureus*, *Tr. vaginalis* та *U. urealyticum* (табл. 5.3).

Відзначимо, що *N. gonorrhoeae* не було висіяно у жодної з обстежених жінок. Наявність такого поліморфізму виявлених інфектів свідчить про змішаний характер бактеріального вагініту у даної когорти обстежених жінок.

Таблиця 5.3

**Особливості складу біоценозу піхви в обстежених жінок**

Вид мікроорганізму	Клінічні групи		
	Основна (n=61)	Порівняння (n=61)	Контрольна (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
<i>Candida</i> spp.	29 (47,54)	31 (50,82)	4 (13,33) *p=0,0003, **p=0,0001
<i>E. coli</i>	4 (6,56)	12 (19,67)	-
<i>E. faecalis</i>	11 (18,03)	16 (26,23)	-
<i>G. vaginalis</i>	15 (24,59)	18 (29,51)	2 (6,67) *p=0,0149, **p=0,0031
<i>M. hominis</i>	9 (14,75)	12 (19,67)	1 (3,33) *p=0,0458, **p=0,0090
<i>Proteus</i> spp./ <i>Providencia</i> spp.	-	1 (1,64)	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	17 (27,87)	14 (22,95)	1 (3,33) *p=0,0005, **p=0,0028
<i>S. agalactiae</i> (Group B)	7 (11,48)	8 (13,11)	-
<i>S. aureus</i>	12 (19,67)	13 (21,31)	-
<i>Tr. vaginalis</i>	5 (8,20)	4 (6,56)	-
<i>U. urealyticum</i>	5 (8,20)	9 (14,75)	-

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

Для оцінки щільності зв'язку між окремими показниками мікробіоти піхви у жінок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки було виконано кореляційний аналіз, статистичну значущість якого встановлено за рівнем t-критерію (табл. 5.4).

В обстежуваній когорти пацієнток виявлено наявність прямого слабкого зв'язку між поєднанням *M. hominis* та *Tr. vaginalis* ( $r=0,20$ ), *S. agalatae* ( $r=0,23$ ), *Candida spp.* ( $r=0,29$ ); *Tr. vaginalis* та *S. agalatae* ( $r=0,18$ ); *Candida spp.* та *S. aureus* ( $r=0,23$ ); *Proteus spp.* / *Providencia spp.* та *E. coli* ( $r=0,23$ ), *S. agalatae* ( $r=0,24$ ), *S. aureus* ( $r=0,18$ ); *Pseudomonas spp.* та *S. agalatae* ( $r=0,24$ ); *G. vaginalis* та *S. aureus* ( $r=0,29$ ); *S. aureus* та *E. faecalis* ( $r=0,27$ ), *E. coli* ( $r=0,28$ ); *E. faecalis* та *E. coli* ( $r=0,20$ ); *S. agalatae* та *U. urealyticum* ( $r=0,18$ ).

Наявність прямого зв'язку середньої сили виявлено між поєднанням *M. hominis* та *U. urealyticum* ( $r=0,66$ ), *Pseudomonas spp.* ( $r=0,53$ ), *G. vaginalis* ( $r=0,46$ ), *E. faecalis* ( $r=0,33$ ), *S. aureus* ( $r=0,31$ ); *Candida spp.* та *G. vaginalis* ( $r=0,51$ ), *Pseudomonas spp.* ( $r=0,37$ ); *Pseudomonas spp.* та *G. vaginalis* ( $r=0,66$ ), *S. aureus* ( $r=0,45$ ), *U. urealyticum* ( $r=0,38$ ), *E. faecalis* ( $r=0,32$ ); *G. vaginalis* та *E. faecalis* ( $r=0,30$ ), *U. urealyticum* ( $r=0,30$ ); *S. aureus* та *S. agalatae* ( $r=0,43$ ), *U. urealyticum* ( $r=0,39$ ); *E. faecalis* та *S. agalatae* ( $r=0,40$ ), *U. urealyticum* ( $r=0,30$ ); *S. agalatae* та *E. coli* ( $r=0,30$ ).

Таблиця 5.4

## Кореляційні зв'язки між частотою виділення мікроорганізмів у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки

	M. hominis	Tr. vaginali s	Candida spp.	Proteus spp. / Provide ncia spp.	Pseudo monas spp.	G. vaginali s	S. aureus	E. faecalis	S. agalatia e	E. coli	U. urealyti cum
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
M. hominis	-	0,20*	0,29*	-0,04	0,53**	0,46**	0,31**	0,33**	0,23*	-0,05	0,66**
Tr.vaginalis	0,20*	-	0,16	-0,03	0,12	0,11	0,09	-0,07	0,18*	-0,02	-0,10
Candida spp.	0,29*	0,16	-	-0,09	0,37**	0,51**	0,23*	0,07	0,13	0,10	0,16
Proteus spp. / Providencia spp.	-0,04	-0,03	-0,09	-	0,16	-0,06	0,18*	0,17	0,24*	0,23*	-0,03
Pseudomonas spp.	0,53**	0,12	0,37**	0,16	-	0,66**	0,45**	0,32**	0,24*	0,11	0,38**
G. vaginalis	0,46**	0,11	0,51**	-0,06	0,66**	-	0,29*	0,30**	0,17	0,09	0,30**

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
S. aureus	0,31**	0,09	0,23*	0,18*	0,45**	0,29*	-	0,27*	0,43**	0,28*	0,39**
E. faecalis	0,33**	-0,07	0,07	0,17	0,32**	0,30**	0,27*	-	0,40**	0,20*	0,30**
S. agalataiae	0,23*	0,18*	0,13	0,24*	0,24*	0,17	0,43**	0,40**	-	0,30**	0,18*
E. coli	-0,05	-0,02	0,10	0,23*	0,11	0,09	0,28*	0,20*	0,30**	-	0,09
U. urealyticum	0,65**	-0,10	0,16	-0,03	0,38**	0,30**	0,39**	0,30**	0,18*	0,09	-

**Примітка.** \* прямий слабкий зв'язок,  $r=0,01-0,29$  ( $p<0,05$ );

\*\* прямий зв'язок середньої сили,  $r=0,30-0,69$  ( $p<0,05$ ).

Таким чином, за даними кореляційного аналізу, у даного контингенту пацієнок відстежується тенденція до одночасного коінфікування декількома УПМ та патогенними інфектами з формуванням у подальшому мікробних асоціацій, що дає підстави стверджувати про недостатню інформативність у даному випадку виключно традиційної бактеріоскопії для з'ясування актуального стану мікробного пейзажу та формування відповідної тактики ведення цих пацієнок.

Аналіз результатів цитологічного дослідження здійснювався з використанням класифікації за Папаніколау та подальшим співставленням отриманих результатів з термінологічною системою Bethesda (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

#### Особливості цитологічної картини жінок обстеженої когорти

Тип/клас згідно цитологічної класифікації	Клінічні групи		
	Основна (n=61)	Порівняння (n=61)	Контрольна (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4
За Папаніколау			
тип I	11 (18,03)	13 (21,31)	24 (80,00) *p<0,0001, p<0,0001
тип IIА	24 (39,34)	29 (47,54)	5 (16,67) *p=0,0171, **p=0,0016
тип IIБ	26 (42,62)	19 (31,15)	1 (3,33) *p<0,0001, ** p<0,0001
тип IIIА	-	-	-
тип IIIБ	-	-	-

## Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4
За системою Bethesda (2001)			
NILM	35 (57,38)	41 (67,21)	29 (96,67) *p<0,0001, ** p<0,0001
ASC-US	26 (42,62)	19 (31,15)	1 (3,33) *p<0,0001, ** p<0,0001
LSIL	-	-	-
HSIL	-	-	-

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

Найвищу частку цитологічної норми як за Папаніколау (I тип мазка), так і згідно термінологічної системи Bethesda (клас NILM), достовірно (p<0,0001) частіше було виявлено у жінок групи контролю.

Згідно даних літератури, при дослідженні етіології цитологічних змін запального характеру у значної частини пацієнок діагностували і ЕЦЕ шийки матки, наявність якої може бути асоційована і з рецидивуючим цервіцитом [144, 213]. Нами було відзначено подібну тенденцію: так, у кожної третьої пацієнтки з рецидивом ЕЦЕ виявлено наявність клітин епітелію із запальними змінами, незначним збільшенням ядра та ознаками метаплазії, що інтерпретувалось як ІІА тип мазка згідно Папаніколау. У групі контролю частка жінок з аналогічними цитологічними змінами виявилась удвічі меншою.

Лише в 1 (3,33%) жінки контрольної групи було діагностовано ІІБ тип мазка за Папаніколау (клас ASC-US згідно Bethesda) і більш, ніж удесятеро частіше – у пацієнок основної (у 26 (42,62%) осіб) та групи порівняння (у 19



(31,15%) осіб) ( $p < 0,0001$ ). У даному випадку при цитологічному дослідженні також виявлялись ознаки метаплазії, однак вони супроводжувались надмірною проліферацією клітин парабазального шару з ороговінням клітин поверхневого шару (гіперкератоз), що при мікроскопії візуалізувались у вигляді пластів лусочок плоского епітелію. Також у мазках визначались дрібні клітини плоского епітелію круглої, овальної, продовгуватої або полігональної (човникоподібної) форми, що розташовувались пластами або розрізнено (паракератоз).

Цитологічних ознак атипії (тип IIIA, IIIB, IV, V за Папаніколау та класи LSIL, HSIL за Bethesda) не виявлено у жодної із обстежених жінок.

Проведений нами аналіз засвідчив, що рецидивуюча ЕЦЕ шийки матки протікає на тлі явищ кольпіту, цервіциту, порушень мікробіоти піхви зі значним поліморфізмом мікроорганізмів та залуженням вагінального середовища, що ускладнює процеси епітелізації ЕЦЕ, може служити сприяючим фактором її повторного рецидиву та водночас підвищувати ризик інфікування збудниками ІПСШ, зокрема ВПЛ.

## **5.2. Оцінка поширеності інфікування вірусом папіломи людини серед жінок дослідних груп**

Інфікування ВПЛ було виявлено у 2 (6,67%) жінок групи контролю та у 48 (39,34%) пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (табл. 5.6). Привертає увагу той факт, що більш ніж третина пацієток основної групи та групи порівняння виявились інфікованими одразу трьома або більше типами ВПЛ, що значно знижує швидкість елімінації вірусу з організму.

Таблиця 5.6

**Частота інфікування ВПЛ і вірусне навантаження у жінок дослідних груп**

Показник	Клінічні групи		
	Основна (n=61)	Порівняння (n=61)	Контрольна (n=30)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ПВІ, у т. ч.	29 (47,54)	19 (31,15)	2 (6,67)
інфікування 1 типом	11 (37,93)	10 (52,63)	2 (100,0%) *p<0,0001, **p<0,0001
2 типами	6 (20,69)	2 (10,53)	-
≥3 типами	12 (41,38)	7 (36,84)	-
Вірусне навантаження:			
<3 lg на 100 тис. кл.	8 (40,00)	8 (53,33)	2 (100,0%) *p<0,0001, **p<0,0001
3-5 lg на 100 тис. кл.	9 (45,00)	5 (33,33)	-
>5 lg на 100 тис. кл.	3 (15,00)	2 (13,33)	-

Примітка. \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

У близько половини пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки виявлено клінічно малозначиме вірусне навантаження (<3 lg на 100 тис. клітин людини), що трактувалось нами як прогностично сприятливий чинник, позаяк такі рівні вірусного навантаження рідко зустрічаються в зразках СІN III і РШМ та асоційовані з регресією інфекції [68]. Підвищене вірусне навантаження (>5 lg на 100 тис. клітин людини), що, як відомо, корелює з високою ймовірністю наявності і/або прогресування СІN, було

виявлено у 3 (15,00%) випадках у пацієток основної групи та 2 (13,33%) випадках у пацієток групи порівняння.

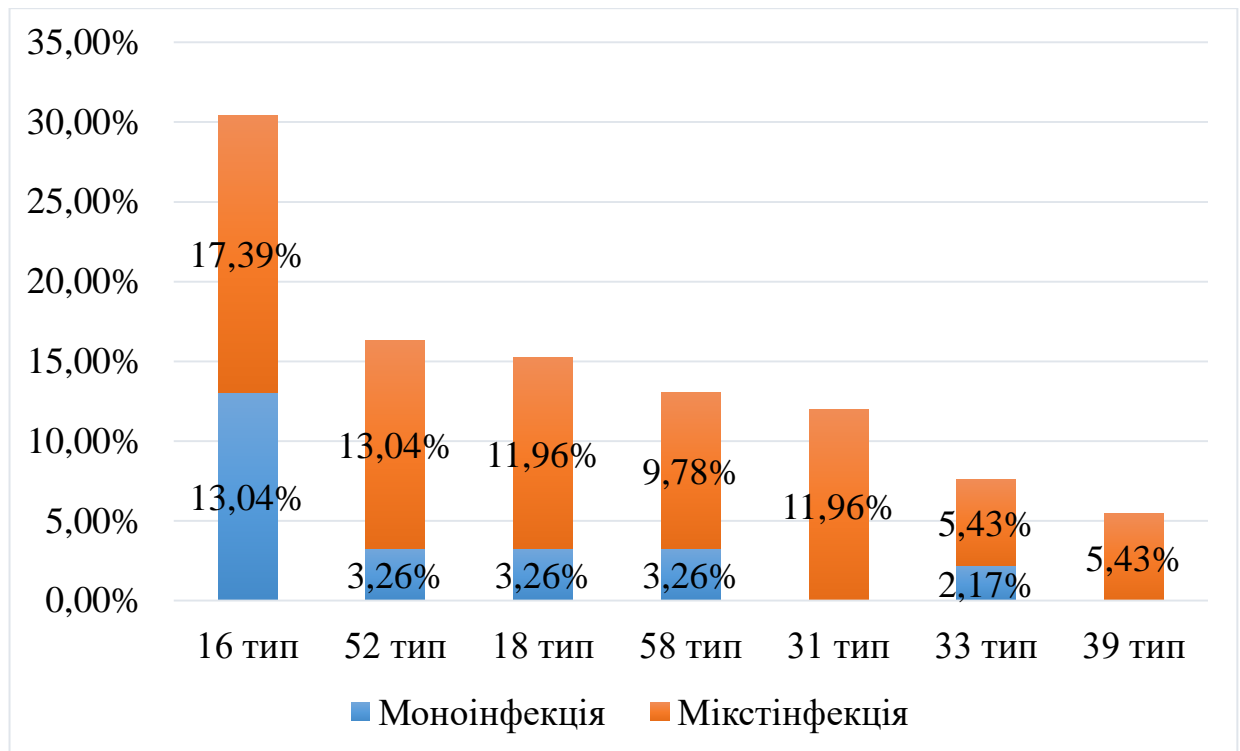


Рис. 5.2. Розподіл генотипів ВПЛ у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (%)

При аналізі поширеності окремих генотипів ВПЛ серед пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки виявлено, що найчастіше визначається 16-ий (у 30,43% випадків), 52-ий (у 16,30% випадків) та 18-ий тип (у 15,22% випадків). Найрідше визначався 39-ий генотип – у 5,43% випадків (рис. 5.2).

При інфікуванні 2 та більше генотипами спостерігалась подібна тенденція – превалювали 16-ий, 52-ий, 18-ий, а також 31-ий генотипи.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено наявність слабого прямого зв'язку ( $r=0,26$ ) між рівнем рН та інфікуванням ВПЛ ВКР; таким чином, із зростанням рН вагінального вмісту зростає також і ризик інфікування ВПЛ.

На ризик інфікування ВПЛ у даної когорти пацієток мали вплив також особливості складу вагінального біоценозу: встановлено наявність слабого

прямого зв'язку між поєднанням ВПЛ та *G. vaginalis* ( $r=0,27$ ), *S. aureus* ( $r=0,26$ ) і *S. agalactiae* (Group B), прямого зв'язку середньої сили між поєднанням ВПЛ та *Pseudomonas* spp. ( $r=0,38$ ), *Candida* spp. ( $r=0,35$ ), ( $r=0,21$ ).

Порушення стану біоценозу піхви і, як результат, – місцевого імунітету, з підвищенням рівня рН вагінального вмісту на тлі хронічного запального процесу у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки створюють сприятливі умови для інфікування ВПЛ та його персистенції у подальшому, що вимагає зваженої персоналізованої комплексної тактики ведення даної когорти пацієток для досягнення максимальної ефективності лікувальних заходів.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Мазур ЮЮ. До питання рецидиву ектопії шийки матки у жінок пізнього репродуктивного віку. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики»; 2017 Лис. 16-17; Івано-Франківськ-Яремче. Івано-Франківськ; 2017. с. 39-40.

2. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Оцінка стану біоценозу піхви у пацієток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки в умовах інфікування вірусом папіломи людини. *Здоров'я жінчини*. 2018;6:37-41.

3. Мазур ЮЮ. Порушення вагінального мікробіому як чинник ризику рецидивів ектопії шийки матки. Матеріали XIV з'їзду акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах»; 2016 Вер. 22-23; Київ. Київ; 2016. с. 19-20.

4. Мазур ЮЮ. Стан мікробіоти піхви та особливості цитологічної картини у жінок з рецидивуючою ускладненою ектопією шийки матки. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики»; 2018 Тра. 11-12; Дніпро. Дніпро; 2018. с. 52-54.

## РОЗДІЛ 6. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТОК З РЕЦИДИВОМ ЕКТОПІЇ ЦИЛІНДРИЧНОГО ЕПІТЕЛІЮ

### 6.1. Кольпоскопічні особливості шийки матки у жінок із рецидивом ектопії циліндричного епітелію

Оцінка даних кольпоскопії здійснювалась відповідно до сучасних рекомендацій Міжнародної Федерації патології шийки матки та кольпоскопії (IFCPC) 2002 року, зі змінами 2011 р. Виявлені особливості кольпоскопічної картини в обстежених жінок наведені у табл. 6.1.

*Таблиця 6.1*

#### Особливості кольпоскопічної картини у пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки

Показник	Клінічні групи	
	Основна група (n=61)	Група порівняння (n=61)
	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3
Нормальні кольпоскопічні ознаки		
Відкриті отвори залоз	14 (22,95)	18 (29,51)
Наботові кисти	8 (13,11)	6 (9,84)
Незавершена зона трансформації	12 (19,67)	16 (26,23)
Аномальні кольпоскопічні ознаки		
Ацетобілий епітелій	19 (31,15)	17 (27,87)
Гіпертрофія ш/матки	2 (3,28)	4 (6,56)
Ендометріоз	5 (8,20)	9 (14,75)
Йоднегативна зона	12 (19,67)	10 (16,39)
Лейкоплакія	3 (4,92)	5 (8,20)
Мозаїка	13 (21,31)	16 (26,23)
Поліп ц/каналу	3 (4,92)	2 (3,28)

## Продовження таблиці 6.1

1	2	3
Посилений судинний малюнок	5 (8,20)	7 (11,48)
Пунктація	12 (19,67)	9 (14,75)
Рубцева деформація ш/матки	11 (18,03)	5 (8,20)
Інше		
S ЕЦЕ, см <sup>2</sup> , у т.ч.:	2,97±0,21	2,75±0,19
• <2 см <sup>2</sup>	28 (45,90)	25 (40,98)
• >2 см <sup>2</sup>	33 (54,10)	36 (59,02)
Сума балів за шкалою Swede, у т.ч.:	2,72±0,19	2,57±0,17
• <5 балів	50 (81,97)	53 (86,89)
• 5-7 балів	11 (18,03)	8 (13,11)
• ≥8 балів	-	-

В усіх жінок основної та групи порівняння відзначено присутність кольпоскопічних ознак ЕЦЕ шийки матки: наявність ділянок циліндричного епітелію різної форми, розмірів, кількості та локалізації у вигляді гроноподібних скупчень округлих або овальних сосочків яскраво-червоного кольору (рис. 6.1а, 6.1б).

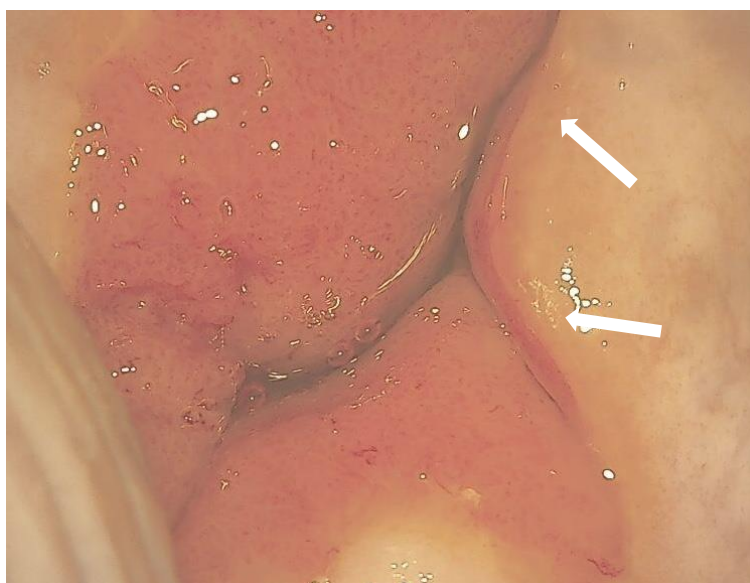


Рис. 6.1а. ЕЦЕ шийки матки: проста кольпоскопія. Стрілками білого кольору показано ділянки післяпологових розривів



Рис. 6.16. ЕЦЕ шийки матки після обробки 3% розчином оцтової кислоти.

Нормальну кольпоскопічну картину виявлено лише у 43 (35,25%) обстежених жінок із рецидивом ЕЦЕ шийки матки. У кожній четвертій пацієнтки діагностовано наявність відкритих залоз (без акантозу), що при кольпоскопії візуалізувались у вигляді «колодязів», отвори яких характеризувались овальною формою та чіткими контурами.

Дещо рідше – у 12 (19,67%) жінок основної групи та 16 (26,23%) жінок групи порівняння встановлено наявність незавершеної зони трансформації зі сплюсненими сосочками циліндричного епітелію і ділянками метаплазії білого і/або біло-рожевого кольору у вигляді «язиків» та «материків» з контурами різної чіткості; при виконанні проби Шиллера дані ділянки фарбувались слабо та нерівномірно (рис. 6.2а, 6.2б).



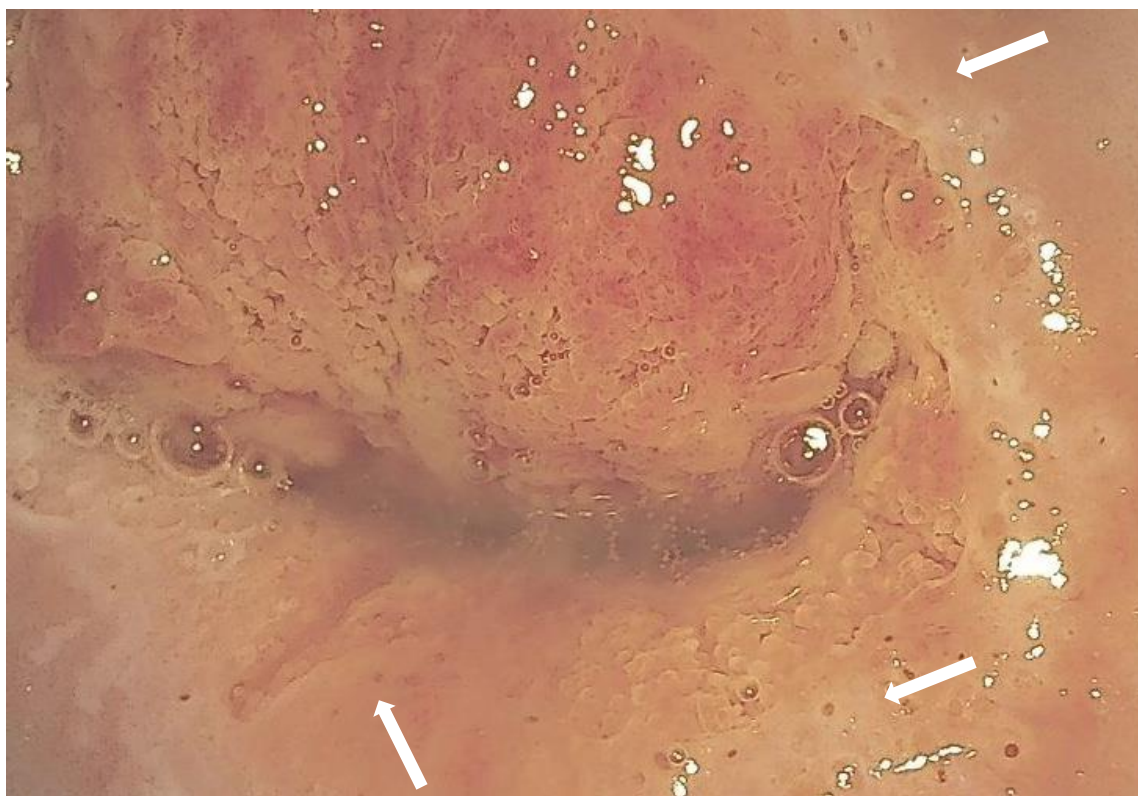


Рис. 6.2а. Незавершена зона трансформації при обробці 3% розчином оцтової кислоти (стрілками вказано на відкриті отвори залоз)

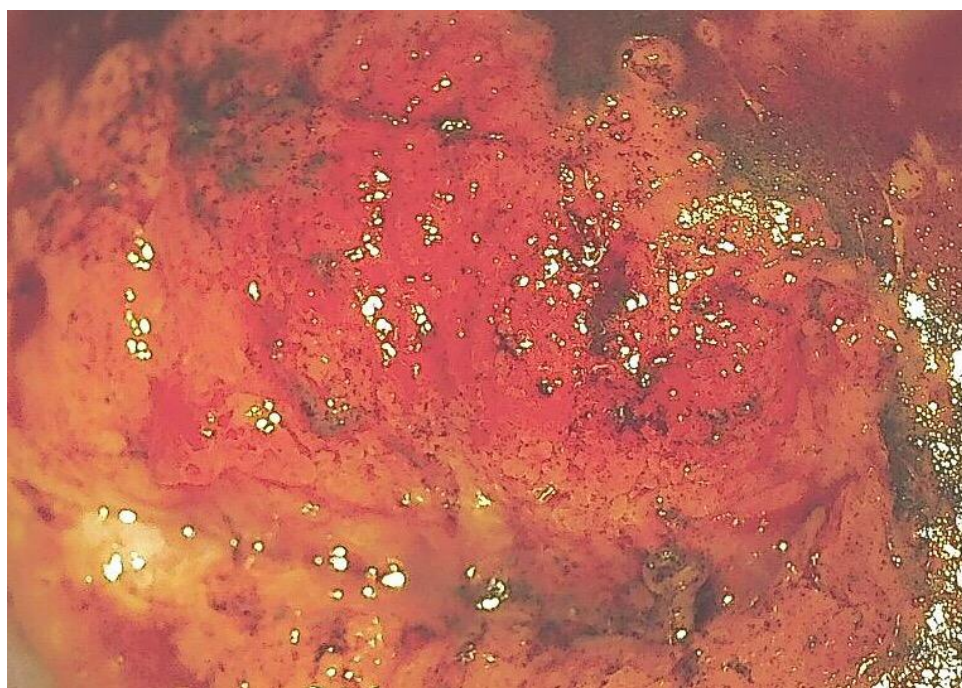


Рис. 6.2б. Незавершена зона трансформації при обробці 2% водним розчином Люголя



Серед ознак аномальної кольпоскопічної картини у третини обстежених жінок визначалась наявність ацетобілого епітелію, яка проявлялась побілінням різної інтенсивності певних ділянок шийки матки, що мали чіткі контури, у відповідь на імпрегнування 3% розчином оцтової кислоти. Майже у кожній п'ятій пацієнтки візуалізувались ділянки мозаїки у вигляді багатокутних фрагментів, розділених лініями червоного кольору, йоднегативні зони, які слабо або не зафарбовувались 2% водним розчином Люголя та мали чіткі контури, а також пунктація, що проявлялась у вигляді множинних червоних точкових структур (рис. 6.3, 6.4, 6.5а, 6.5б).



Рис. 6.3. Ділянки ацетобілого епітелію (білі стрілки) та пунктації (жовта стрілка) при обробці 3% розчином оцтової кислоти

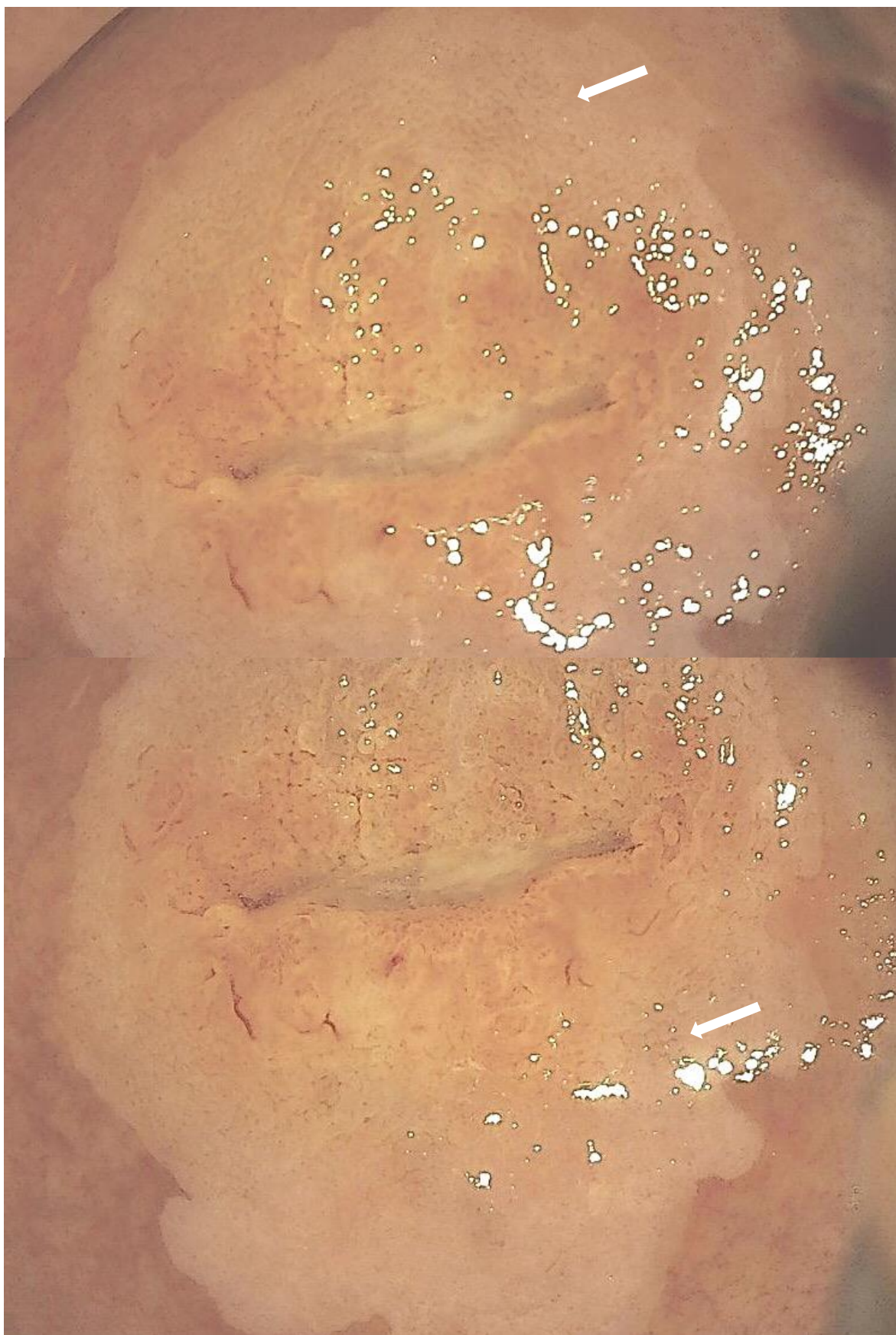


Рис. 6.4. Ацетобілий епітелій, на тлі якого візуалізуються ділянки мозаїки (показано стрілками), після обробки 3% розчином оцтової кислоти



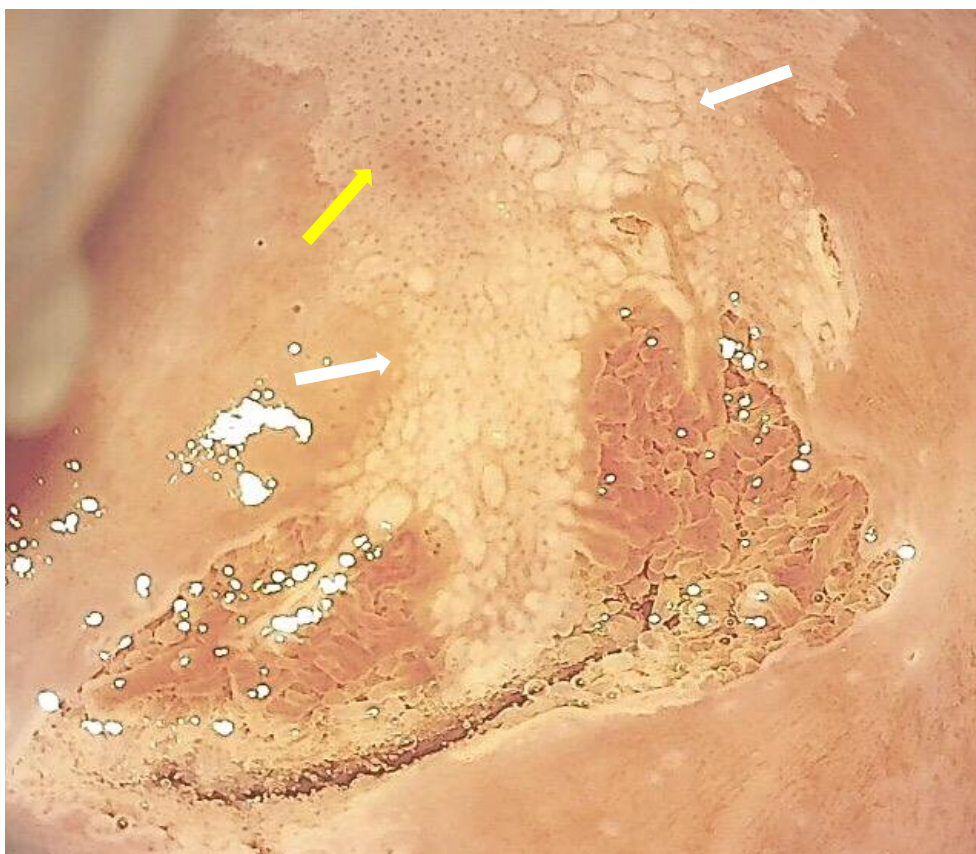


Рис. 6.5а. Ділянки мозаїки (біла стрілка) та пунктації (жовта стрілка) на тлі ацетобілого епітелію після обробки 3% розчином оцтової кислоти

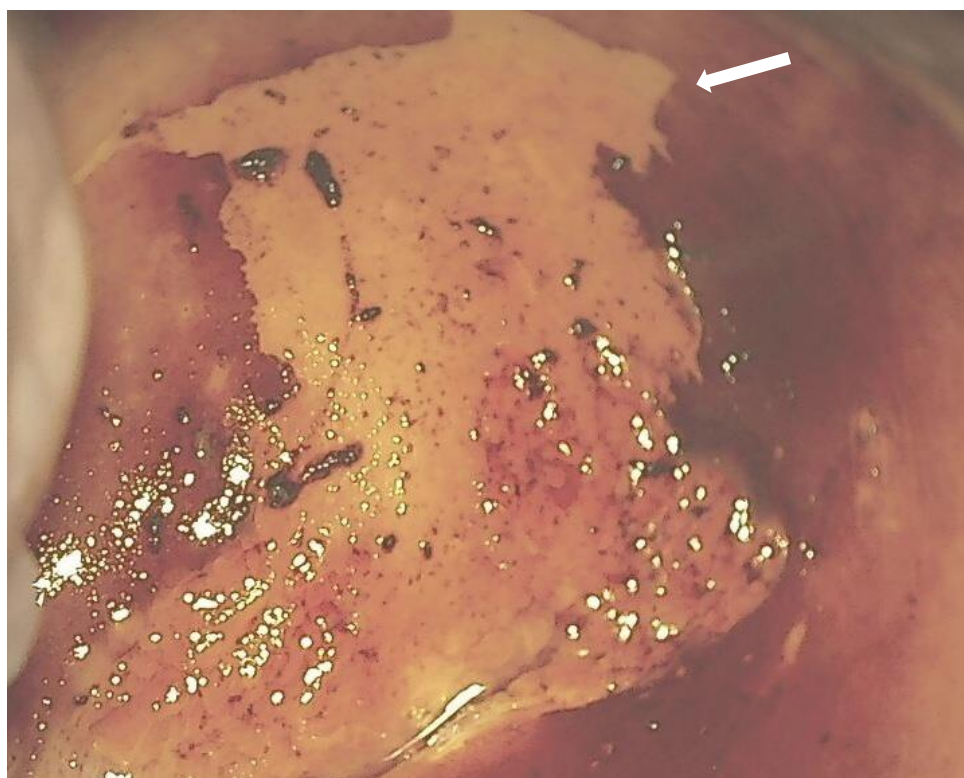


Рис. 6.5б. Йоднегативна ділянка (біла стрілка) при обробці 2% водним розчином Люголя

У більш ніж половини пацієток обох дослідних груп площа ЕЦЕ шийки перевищувала  $2 \text{ см}^2$  і в середньому склала: у основній групі -  $2,97 \pm 0,21 \text{ см}^2$ , у групі порівняння –  $2,75 \pm 0,19 \text{ см}^2$ .

При оцінці кольпоскопічної картини за шкалою Swede діагностовані зміни у більшості пацієток обох груп свідчили про низький ризик виявлення CIN та відсутність необхідності у біопсії шийки матки (сума балів не перевищувала 5); в 11 (18,03%) жінок основної групи та 8 (13,11%) жінок групи порівняння сума балів склала від 5 до 7, що було розцінено нами як показ до біопсії шийки матки, яку було виконано, не очікуючи результатів цитологічного дослідження.

За результатами проведеного кореляційного аналізу у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки виявлено прямий слабкий зв'язок між інфікуванням ВПЛ 33 типу і наявністю пунктації ( $r=0,26$ ), йоднегативних ділянок ( $r=0,25$ ), ацетобілого епітелію ( $r=0,23$ ) та мозаїки ( $r=0,19$ ) при кольпоскопії.

Виявлено слабкий прямий зв'язок між площею ЕЦЕ та наявністю інфікування ВПЛ ( $r=0,23$ ), 3 та більше типами ВПЛ ( $r=0,22$ ) і, зокрема, 31 ( $r=0,22$ ) та 16 типом ( $r=0,21$ ). Таким чином, зі зростанням площі ЕЦЕ зростає і інфікування ВПЛ, як декількома типами одночасно, так і безпосередньо 16 та 31 типом. Між площею ЕЦЕ та виявленням вірусного навантаження у межах 3-5 lg на 100 тис. клітин також встановлено наявність слабого прямого зв'язку ( $r=0,23$ ).

## **6.2. Ультрасонографічні особливості репродуктивних органів пацієток із рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки**

У переважної більшості (близько 90%) жінок усіх досліджуваних груп матка знаходилась у положенні anteflexio/versio, що підтверджують дослідження, базовані на ультрасонографічному визначенні її типової позиції [208].

У нормі форма матки грушеподібна, сплюснена у передньо-задньому напрямку [54], що було виявлено у 28 (93,33%) жінок контрольної групи, достовірно ( $p < 0,0001$ ) рідше у пацієток основної групи – у 36 осіб (59,02%) та групи порівняння – у 32 осіб (52,46%). Серед аномалій розвитку матки діагностовано наявність сідлоподібної (аркуатної) матки (при скануванні в двомірному режимі характерною ознакою є розходження зображення ендометрію ближче до дна матки [39]) у 3 (4,92%) пацієток групи порівняння; інших аномалій розвитку в обстежених жінок виявлено не було.

Аналізуючи розміри матки обстежених жінок, відзначено, що у пацієток з рецидивом ЕЦЕ усі три розміри матки перевищували такі у жінок групи контролю (однак вищим від верхньої межі норми у пацієток основної та групи порівняння виявився лише ІІ розмір (товщина матки)), достовірні ( $p < 0,05$ ) відмінності відзначені як серед жінок, що не народжували, так і серед тих, що мали хоча б одні пологи (*per vias naturalis* або ж шляхом кесарського розтину) в анамнезі (табл. 6.2).

Зміни ендометрію, нетипові для даної фази циклу (ущільнене, гіперехогенне, неоднорідне М-ехо, наявність рідинних включень) було виявлено в 1 (3,33%) жінки групи контролю, у 7 разів частіше ( $p = 0,0028$ ) вони визначались у пацієток основної групи (у 14 (22,05%) випадках) та відповідно у 9 разів частіше ( $p = 0,0001$ ) - у пацієток групи порівняння (у 19 (31,15%) випадках).

Таблиця 6.2

## Розміри матки (мм) у жінок досліджуваних груп залежно від репродуктивного анамнезу

Клінічні групи	M±m			жінки, які не народжували			жінки, які народжували		
	I розмір	II розмір	III розмір	I розмір	II розмір	III розмір	I розмір	II розмір	III розмір
Основна група (n=61)	62,7±2,5	48,3±2,4	55,7±2,2	62,0±3,1	47,4±2,7	54,2±2,6	65,2±2,9	52,9±4,4	61,5±4,0
Група порівняння (n=61)	60,7±1,9	47,5±2,0	55,4±2,0	60,2±2,2	47,6±2,3	55,0±2,3	63,1±3,3	46,8±3,1	57,7±3,0
Контрольна група (n=30)	52,0±2,3 *p=0,003, **p=0,01	37,1±1,6 *p=0,0003, **p=0,0002	46,7±2,6 *p=0,01, **p=0,01	51,3±2,7 *p=0,01, **p=0,01	35,5±3,2 *p=0,006, **p=0,003	40,8±4,2 *p=0,009, **p=0,004	52,2±3,0 *p=0,003, **p=0,02	37,7±1,9 *p=0,003, **p=0,015	48,86±3,1 *p=0,015, **p=0,043

**Примітка.** \* p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\* p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

Ехографічні ознаки гіперпластичного процесу ендометрію (М-ехо >16 мм) було виявлено в 1 (3,33%) жінки групи контролю, 4 (6,56%) пацієток основної групи та 7 (11,48%) пацієток групи порівняння, проте поміж дослідними групами ці показники достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).



Рис. 6.6. Ультрасонограма тіла матки, що демонструє патологічні зміни ендометрію: неоднорідність його структури за рахунок дрібних гіпехогенних включень, розмірами до 5 мм (фіброзні поліпи)

Асиметрію стінок матки виявлено у більш, ніж кожної п'ятої пацієтки основної групи (у 17 (27,87%) випадках) та групи порівняння (у 13 (21,31%) випадках) і не зафіксовано у жодної жінки групи контролю.

При вивченні структурних особливостей міометрію його гетерогенність, наявність патологічних включень виявлено у 4 (13,33%) жінок контрольної групи, достовірно ( $p = 0,0009$ ) частіше у пацієток основної групи (у 27 (44,26%) випадках) та групи порівняння ( $p = 0,0016$ ), де дані зміни виявлено у 26 (42,62%) випадках.



Рис. 6.7. Ультрасонограма тіла матки, по передній стінці візуалізується субсерозний вузол розміром 34x27 мм (біла стрілка)

Наявність ультразвукографічних ознак міоми матки було виявлено у кожної п'ятої пацієнтки основної групи (у 13 (21,31%) випадках) та групи порівняння (у 12 (19,67%) випадках) і лише в 1 (3,33%) жінки групи контролю ( $p=0,0051$  та  $p=0,0090$  відповідно).

Ехографічні ознаки аденоміозу було виявлено в 1 (3,33%) жінки групи контролю, у 4 рази частіше ( $p=0,0458$ ) у пацієток основної групи (у 9 (14,75%) випадках) та майже у 8 разів частіше ( $p=0,0008$ ) у пацієток групи порівняння (у 16 (26,23%) випадках).

Достовірні ( $p<0,05$ ) відмінності у розмірах шийки матки були виявлені у випадку II та III розміру – так, товщина та ширина шийки матки у пацієток з рецидивом ЕЦЕ виявились достовірно більшими у порівнянні з групою контролю, однак значення їх коливались у межах норми (табл. 6.3).



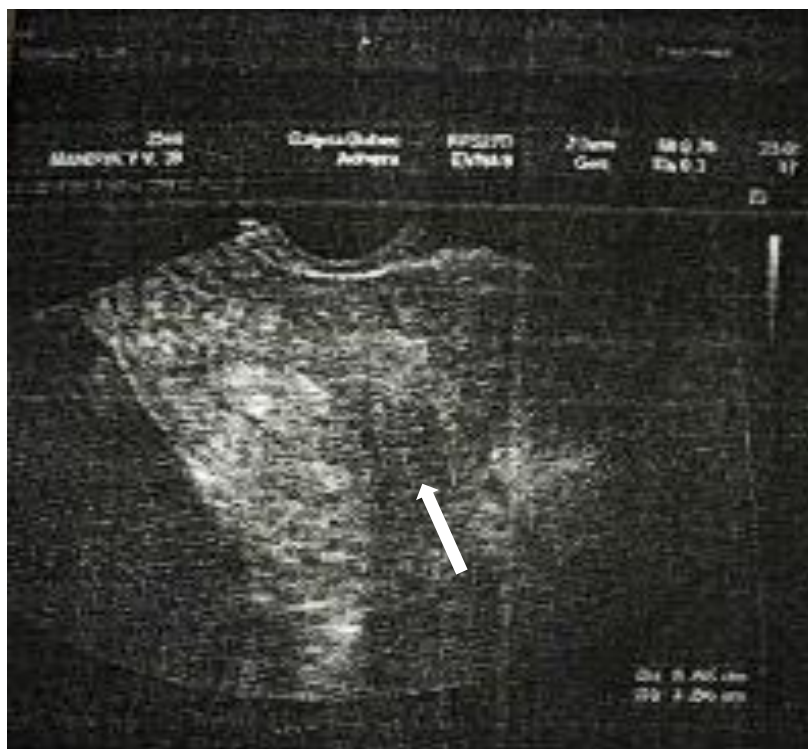


Рис. 6.8. Ультрасонограма тіла матки, структура міометрію гетерогенна за рахунок інтрамурального сотистого вузла 18 мм, розташованого по передній стінці, ближче до перешийка, вказаний білою стрілкою (аденоміоз, вузлова форма)

Таблиця 6.3

**Розміри шийки матки (мм) обстежених жінок**

Клінічні групи	I розмір, мм	II розмір, мм	III розмір, мм
Основна група (n=61)	37,18±3,37	30,78±2,37	35,00±1,68
Група порівняння (n=61)	36,41±1,08	30,00±1,26	37,45±2,31
Контрольна група (n=30)	34,50±4,50	25,50±0,50* ** (*p=0,0335, **p=0,0015)	29,50±1,50* ** (*p=0,0177, **p=0,0054)

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

Серед структурних особливостей шийки матки відзначимо наявність наботових кист, які візуалізувались у кожній п'ятій пацієнтки основної групи (у 12 (19,67%) випадках) і групи порівняння (у 13 (21,31%) випадках), та не були виявлені у жодній із жінок групи контролю.

Середні розміри яйників в обстежених жінок достовірно між собою не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Наявність кисти яйника діагностували в 1 (3,33%) жінки контрольної групи, достовірно ( $p = 0,0090$ ) частіше у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки – у кожній п'ятій обстеженої (у 12 (19,67%) випадках).

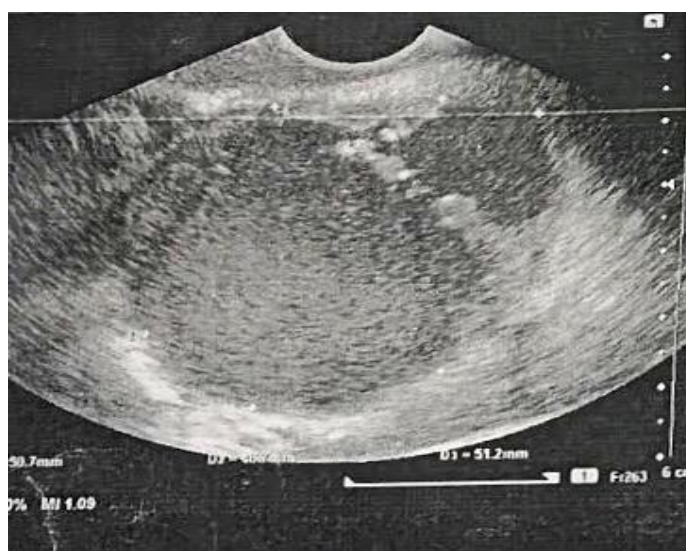


Рис. 6.9. Ультрасонограма лівого яйника (59x47x51 мм), що містить двокамерний гіперехогенний утвір розміром 55x40 мм з вмістом у вигляді дрібнодисперсного завису та наявністю пристінкових включень підвищеної ехогенності (ендометріодна киста)

У 3 (4,92%) пацієток основної групи та 2 (3,28%) пацієток групи порівняння діагностували наявність сактосальпінксу (візуалізувались пристінкові утвори однорідної структури лінійної, округлої або овоїдної форми, що випинались у просвіт маткової труби, у деяких випадках сягаючи протилежної стінки).

### 6.3. Імуно-гормональний гомеостаз пацієток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки

Рівень ФСГ у фолікулярну фазу менструального циклу у жінок основної групи та групи порівняння виявився достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим у порівнянні із відповідним рівнем у жінок групи контролю, не виходячи однак за межі референтних значень. При вивченні рівня цього показника, а також естрадіолу всередині груп, у 6 (9,84%) пацієток основної групи та 8 (13,11%) пацієток групи порівняння відзначено зниження рівня ФСГ у поєднанні із гіперестрогенією, що свідчить про персистенцію фолікула і пізню або й відсутність овуляції у даного циклі (табл.6.5).

Таблиця 6.5

#### Концентрація репродуктивних гормонів у жінок клінічних груп

Показник	Клінічні групи		
	Основна група (n=61)	Група порівняння (n=61)	Контрольна група (n=30)
1	2	3	4
Фолікулярна фаза			
ФСГ, мМО/мл	5,05±0,18	4,76±0,17	6,42±0,36 (*p=0,0013, **p=0,0001)
ЛГ, мМО/мл	7,38±0,34	7,12±0,34	6,52±0,30
Естрадіол, пг/мл	137,56±9,16	143,72±8,76	114,56±11,87
Прогестерон, нг/мл	0,49±0,03	0,58±0,03	0,54±0,04
Лютеїнова фаза			
ФСГ, мМО/мл	4,63±0,23	4,07±0,16	4,28±0,33
ЛГ, мМО/мл	5,82±0,39	6,81±0,33	6,18±0,50

## Продовження таблиці 6.5

1	2	3	4
Естрадіол, пг/мл	232,32±8,93	220,78±8,97	193,33±17,61
Прогестерон, нг/мл	5,12±0,32	4,40±0,19	13,67±1,10 *p<0,0001, **p<0,0001
Пролактин, нг/мл	19,02±0,41	17,61±0,59	15,36±0,95 *p=0,0008, **p=0,0487
Тестостерон, нмоль/л	1,22±0,06	1,39±0,06	0,99±0,08 *p=0,0324, **p=0,0002

**Примітка.** \*p<0,05 між основною групою та контрольною групою;

\*\*p<0,05 між групою порівняння та контрольною групою.

У лютеїновій фазі рівень прогестерону у пацієток основної групи та групи порівняння виявився достовірно ( $p<0,0001$ ) нижчим відносно такого у жінок контрольної групи; а співвідношення його концентрації у порівнянні із естрадіолом свідчило про наявність відносної гіперестрогенії у даної когорти пацієток. Так, співвідношення  $E_2/П$  у основній групі у 3,21 рази, а у групі порівняння – у 3,57 разів перевищувало таке у жінок групи контролю (табл. 6.5).

Як у фолікулярній, так і в лютеїновій фазі циклу у пацієток з рецидивом ЕЦЕ відзначені вищі рівні концентрації естрадіолу у порівнянні із жінками групи контролю, однак ці показники між собою достовірно не відрізнялись ( $p>0,05$ ). Достовірні ( $p<0,05$ ) відмінності були виявлені і у випадку рівнів пролактину та тестостерону. У жодної із обстежених пацієток не було діагностовано гіперпролактинемії, натомість у 8 (13,11%) пацієток основної групи та 5 (8,20%) пацієток групи порівняння констатовано наявність гіпертестостеронемії, концентрація даного гормону

однак незначно перевищувала норму і у цієї когорти пацієток у основній групі становила у середньому  $2,03 \pm 0,09$  нмоль/л, а у пацієток групи порівняння –  $1,90 \pm 0,03$  нмоль/л.

Результати вивчення окремих факторів імунного статусу представлено у табл. 6.6. Як демонструють отримані дані, показники рівнів Ig A, Ig G та Ig M у пацієток основної та групи порівняння виявились достовірно ( $p < 0,0001$ ) вищими у порівнянні із жінками контрольної групи і незначно, проте все ж відхилялись від референтних значень, перевищуючи їх верхню межу, що дозволило висунути припущення про відмінності у стані імунного статусу між пацієтками з рецидивом ЕЦЕ та умовно здоровими жінками.

Таблиця 6.6

### Оцінка окремих параметрів імунного статусу у жінок дослідних груп

Показник	Клінічні групи		
	Основна група (n=61)	Група порівняння (n=61)	Контрольна група (n=30)
Ig A, мг/мл	$4,29 \pm 0,13$	$4,69 \pm 0,19$	$2,62 \pm 0,20$ * ** (* $p < 0,0001$ , ** $p < 0,0001$ )
Ig M, мг/мл	$2,15 \pm 0,14$	$2,19 \pm 0,14$	$1,09 \pm 0,09$ * ** (* $p < 0,0001$ , ** $p < 0,0001$ )
Ig G, мг/мл	$16,26 \pm 0,87$	$17,24 \pm 0,83$	$9,14 \pm 0,59$ * ** (* $p < 0,0001$ , ** $p < 0,0001$ )

**Примітка.** \* $p < 0,05$  між основною групою та контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  між групою порівняння та контрольною групою.

Так, підвищений титр Ig M підтверджує наявність повторного інфікування ВПЛ, а титр Ig G у даній ситуації перевищує норму як результат попередніх епізодів інфікування ВПЛ інших генотипів.

При оцінці вмісту інтерлейкінів ІІ-8 та ІІ-10 у венозній крові виявлено підвищений рівень ІІ-8 у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки, що достовірно ( $p < 0,0001$ ) перевищував такий у жінок групи контролю. Натомість показники рівня ІІ-10 у пацієток усіх груп знаходились у межах референтних значень і лише у жінок основної групи достовірно ( $p = 0,0353$ ) відрізнявся від вмісту цього цитокіну у крові жінок групи контролю (рис. 6.11).

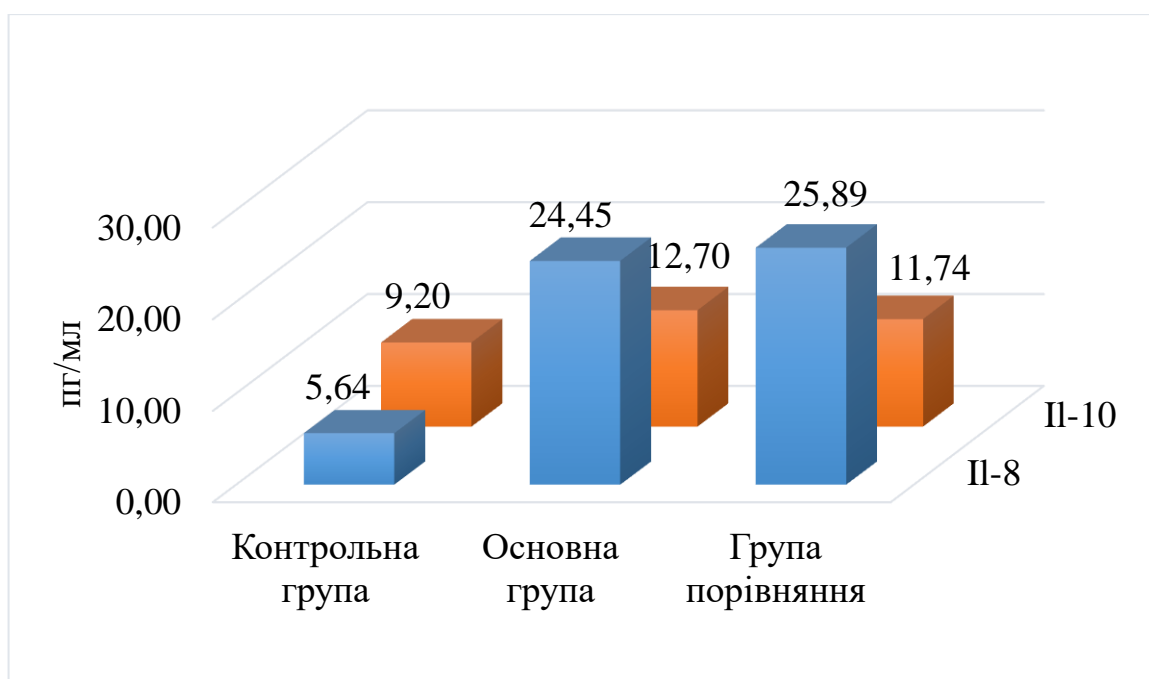


Рис. 6.11. Вміст інтерлейкінів у сироватці крові жінок клінічних груп

Окремо нами було вивчено особливості імунного статусу пацієток з рецидивом ЕЦЕ, у яких було діагностовано інфікування 3 та більше генотипами ВПЛ, а також тих жінок, у яких рівень вірусного навантаження виявився вищим 5 Іg на 100 тисяч клітин людини (рис. 6.12).

У даного контингенту пацієток рівень Ig A виявився у середньому вищим у порівнянні із таким в основній та групі порівняння, натомість вміст Ig M та Ig G – нижчими, причому лише у пацієток з підвищеним вірусним

навантаження середній рівень Ig M незначно перевищував верхню межу норми показника, що свідчить про зниження реактивності гуморальної ланки імунітету у цієї групи жінок. Рівень П-8 виявився підвищеним, однак усе ж нижчим, ніж середні показники у межах груп 1 та 2, рівень П-10 знаходився у межах референтних значень.

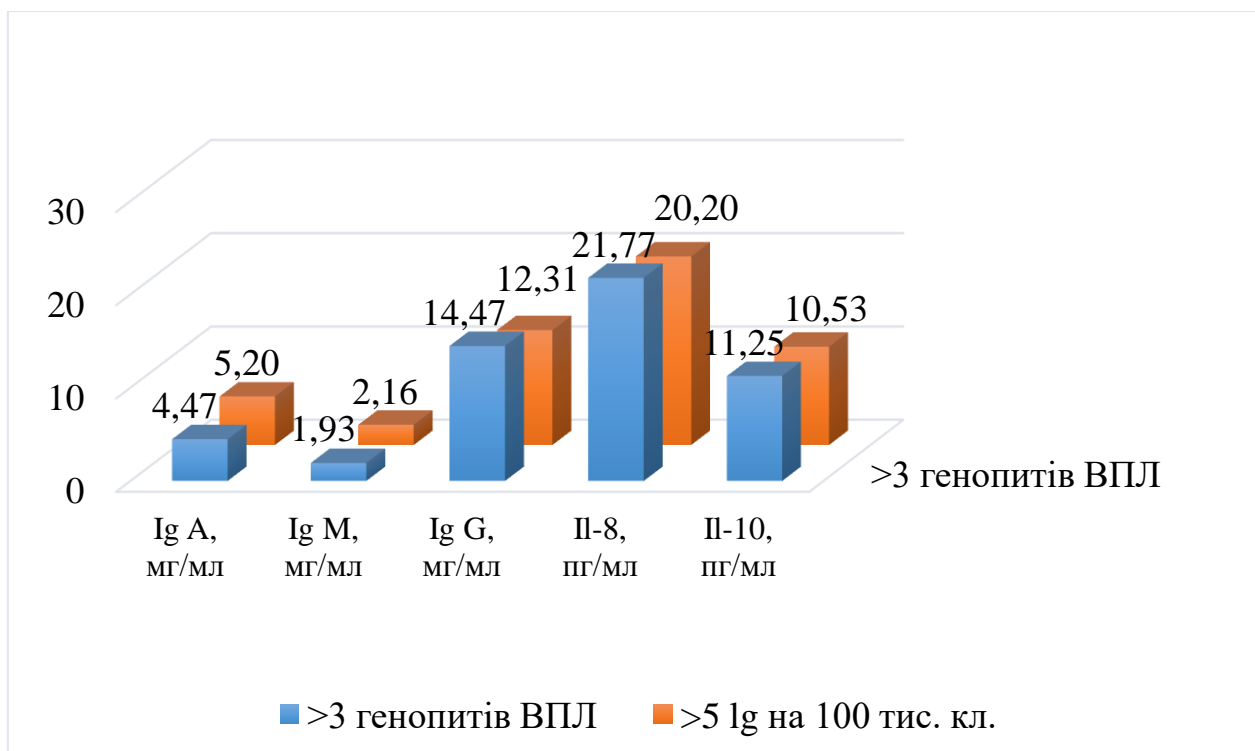


Рис. 6.12. Оцінка окремих параметрів імунного статусу пацієнок з рецидивом ЕЦЕ на тлі інфікування 3 та більше типами ВПЛ та підвищеним рівнем вірусного навантаження

На сьогодні загальновідомою є наявність взаємозв'язків між нейроендокринною та імунною системами як у нормі, так і при багатьох патологічних станах. Будучи інтеграційними та адаптивними системами організму, вони здійснюють контроль всіх життєвих функцій, реалізуючи при цьому взаємні регуляторні впливи [201]. З огляду на виявлені зміни в імунному статусі пацієнок з рецидивом ЕЦЕ та враховуючи, зокрема, що шийка матки є «органом-мішенню» для дії естрадіолу, було вивчено наявність та щільність зв'язків між окремими показниками імунно-гормонального гомеостазу у даного контингенту жінок.

Зворотній середньої сили зв'язок виявлено між рівнем естрадіолу як у фолікулярній ( $r=-0,42$ ), так і в лютеїновій фазі ( $r=-0,36$ ) та рівнем Ig G, що пояснюється протизапальними властивостями естрогенів. У свою чергу констатовано наявність від'ємного кореляційного зв'язку середньої сили ( $r=-0,41$ ) між рівнем ФСГ та естрадіолу, що пояснюється інгібуєчим впливом естрогенів на концентрацію ФСГ у крові за принципом зворотного зв'язку.

Виявлено наявність слабкого зворотного зв'язку ( $r=-0,22$ ) між концентрацією пролактину та Ig A у сироватці крові, а також зворотного зв'язку середньої сили ( $r=-0,32$ ) між вмістом даного гормону та П-8.

Таким чином, на підставі отриманих результатів інструментальних методів дослідження, підкреслимо, що кольпоскопія залишається «золотим стандартом» обстеження та є необхідною для виконання пацієнткам як з уперше діагностованою, так і з рецидивом ЕЦЕ. У більшості із обстежених жінок визначалась наявність тих чи інших аномальних кольпоскопічних ознак (зокрема, ділянки ацетобілого епітелію, мозаїки, пунктації та йоднегативних ділянок), що обумовлювало доцільність виконання прицільної біопсії. Також встановлено, що у даної когорти пацієнок зі зростанням площі ЕЦЕ зростає й ризик інфікування ВПЛ, як одним, так і декількома типами одночасно, а також і виявлений рівень вірусного навантаження.

Згідно результатів ультрасонографічного дослідження встановлено значну частоту дисгормональної патології (змін ендометрію, нетипових для відповідної фази циклу, міоми матки, аденоміозу та кист яйників), що обґрунтовує необхідність проведення ультразвукового обстеження перед проведенням будь-яких лікувальних інтервенцій пацієнткам з рецидивом ЕЦЕ шийки матки. Виявлена значна частка морфологічних ознак цервіциту свідчить про те, що рецидив ЕЦЕ зачасту протікає на тлі хронічного запального процесу, що, зокрема, несприятливо впливає на процеси епітелізації шийки матки; виявлені морфологічні ознаки як інфікування ВПЛ, так і наслідків його впливу, обумовлюють необхідність більш прецизійного обстеження даної когорти пацієнок та ретельного, персоналізованого



вибору тактики лікування, зокрема з ціллю уникнення недоцільних інтервенційних втручань, наслідки яких формують фактори ризику повторного виникнення ЕЦЕ. Імуногістохімічне дослідження біоптатів шийки матки з визначенням маркерів p16INK4a та Ki-67 у свою чергу має важливе значення для моніторингу стану епітелію шийки матки, дозволяє підвищити якість діагностики та обґрунтувати вибір тактики лікування.

У пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки зміни гормонального статусу характеризуються наявністю відносної гіперестрогенемії як у фолікулярній (у частини пацієток у поєднанні із зниженням рівня ФСГ), так і у лютеїновій фазі менструального циклу у поєднанні із відотною гіпертестостеронемією (у порівнянні із групою контролю). Рецидивуюча ЕЦЕ шийки матки, що протікає на тлі інфікування ВПЛ та порушень вагінальної мікробіоти, асоційована і з певними змінами в імунному статусі даної когорти жінок, зокрема гуморальної ланки імунної системи, що демонструє підвищення рівнів Ig A, Ig G та Ig M у сироватці крові. Також у цього контингенту пацієток відзначено вагоме зростання рівня ІІ-8, що володіє вираженими прозапальними властивостями та стимулює ангиогенез, за нормальних значень ІІ-10, інгібіторного цитокіна протизапальної дії. Таким чином, у пацієток з рецидивуючим перебігом ЕЦЕ відбувається активація запального процесу, що у свою чергу призводить до підвищення рівня прозапальних цитокінів. Натомість у пацієток, у яких було діагностовано інфікування 3 та більше генотипами ВПЛ, а також тих жінок, у яких рівень вірусного навантаження виявився вищим 5 Іg на 100 тисяч клітин людини, відзначено знижену реактивність гуморальної ланки імунітету.

Порушення балансу механізмів загальної імунної реактивності призводить до формування вторинного імунодефіциту (що, зокрема, підтверджується і значною часткою та частотою інфекційних захворювань у цього контингенту жінок) і, у свою чергу, – сприятливих умов для пролонгованого перебігу, хронізації та рецидивування захворювань органів репродукції, зокрема ускладненої ЕЦЕ, що обумовлює необхідність

врахування цих чинників при виборі оптимальної тактики ведення даної когорти пацієнток.

#### **6.4. Гістологічні та імуногістохімічні характеристики стану шийки матки у пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію**

Найчастіше, у близько половини пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки діагностували наявність стаціонарного ендocerвікозу. Наявність такої гістологічної картини свідчить про фазу відносного спокою, коли ЕЦЕ не збільшується у розмірах, але й все ще не епітелізується. Такий стан притаманний для епітелію ектоцервіксу у випадку припинення дії фактору/факторів, що спричинив виникнення ЕЦЕ (табл. 6.4, рис. 6.10, 6.11).

У більш, ніж третини обстежених пацієнток виявлено наявність ендocerвікозу з епідермізацією, що за своєю суттю являє собою фазу зворотного розвитку процесу.

*Таблиця 6.4*

#### **Результати гістологічного дослідження біоптатів шийки матки пацієнток з рецидивом ЕЦЕ**

Показник	Клінічні групи	
	Основна група (n=61)	Група порівняння (n=61)
	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3
Гістологічний тип ЕЦЕ:		
ендоцервікоз з епідермізацією	22 (36,07)	21 (34,43)
залозистий ендocerвікоз	2 (3,28)	3 (4,92)
залозисто-папілярний ендocerвікоз	2 (3,28)	7 (11,48)

## Продовження таблиці 6.4

1	2	3
проліферуючий ендocerвікоз	-	2 (3,28)
стаціонарний ендocerвікоз	34 (55,74)	25 (40,98)
Акантоз	2 (3,28)	1 (1,64)
Ангіоматоз підлеглої стромі	6 (9,84)	7 (11,48)
Гіперплазія багатошар. плоского епітелію	28 (45,90)	26 (42,62)
Грануляційна тканина	2 (3,28)	2 (3,28)
Ендометрїоз шийки матки	-	1 (1,64)
Ерозування	21 (34,43)	12 (19,67)
Залозисто-фіброзний поліп ц/каналу	3 (4,92)	1 (1,64)
Запальний інфільтрат у підлеглій стромі	45 (73,77)	37 (60,66)
Кистозна трансформація залоз	12 (19,67)	8 (13,11)
Койлоцитоз	3 (4,92)	4 (6,56)
Кондиломатозна трансформація	1 (1,64)	6 (9,84)
Лейкоплакія	3 (4,92)	6 (9,84)
Паракератоз багатош. плоского епітелію	33 (54,10)	23 (37,70)
Склероз підлеглої стромі	17 (27,87)	16 (26,23)

Привертає увагу висока частка діагностованого цервіциту (у 73,77% пацієток основної групи та 60,66% пацієток групи порівняння), що морфологічно проявлявся наявністю у підлеглій стромі запального інфільтрату, переважно змішаноклітинного, у деяких випадках з формуванням лімфоїдних фолікулів з ознаками гіперплазії. Непряму ознаку інфікування ВПЛ – паракератоз багатошарового плоского епітелію – відзначено у 54,10% пацієток основної групи та 37,70% пацієток групи порівняння. Кератоз - це патологічний процес, що характеризується функціональними порушеннями слизової шийки матки, втратою здатності до глікогеноутворення і схильністю до ороговіння, які в нормі не зустрічаються

[100]. При кератозі, поряд з повним ороговінням поверхневих шарів багатошарового плоского епітелію, що складаються з без'ядерних сплосчених клітин, може спостерігатися і неповне зроговіння - паракератоз.

За своєю суттю кератоз не визначений в рамках чітких морфологічних критеріїв: він може супроводжувати запальний процес, CIN, а також преінвазійну і мікроінвазійну карциному [7]. При виявленні таких змін доцільним є виконання біопсії шийки матки. У третини обстежених пацієток обох груп відзначено наявність склерозування підлеглої сполучної тканини, що підтверджує значення травматизації шийки матки (як у пологах, так і в результаті інвервенцій) як одного із факторів рецидивування ЕЦЕ.

Майже у половини пацієток з рецидивом ЕЦЕ виявлено гіперплазію багатошарового плоского епітелію, що за умов збереження стратифікації останнього трактується як доброякісний стан, однак заслуговує уваги у контексті онконастороженості, позаяк у подальшому за несприятливих умов (персистенція і/або реінфікування ВПЛ на тлі хронічного запального процесу, порушень біоценозу піхви та імунного статусу) може стати ланкою у розвитку диспластичних змін шийки матки. При аналізі результатів імуногістохімічного дослідження виявлено, що позитивна реакція Ki-67 відзначалась у 20 (32,79%) випадках у основній групі та 23 (37,70%) випадках у групі порівняння. Високий ступінь експресії маркера (>50% зафарбованих клітин) не було діагностовано у жодної пацієтки. Найчастіше відзначалась наявність низької експресії Ki-67 (<10% зафарбованих клітин) переважно в окремих ядрах клітин базального та парабазального шарів (рис. 6.10).

У пацієток із середнім ступенем експресії Ki-67 при кольпоскопії у 9 (52,94%) випадках було виявлено наявність йоднегативної ділянки, у 10 (58,82%) – пунктації, в 11 (64,71%) – мозаїки, у 13 (76,47%) – ділянки ацетобілого епітелію, а при патоморфологічному дослідженні – у 12 (70,59%) випадках – наявність гіперплазії та у 14 (82,35%) випадках - паракератозу багатошарового плоского епітелію.

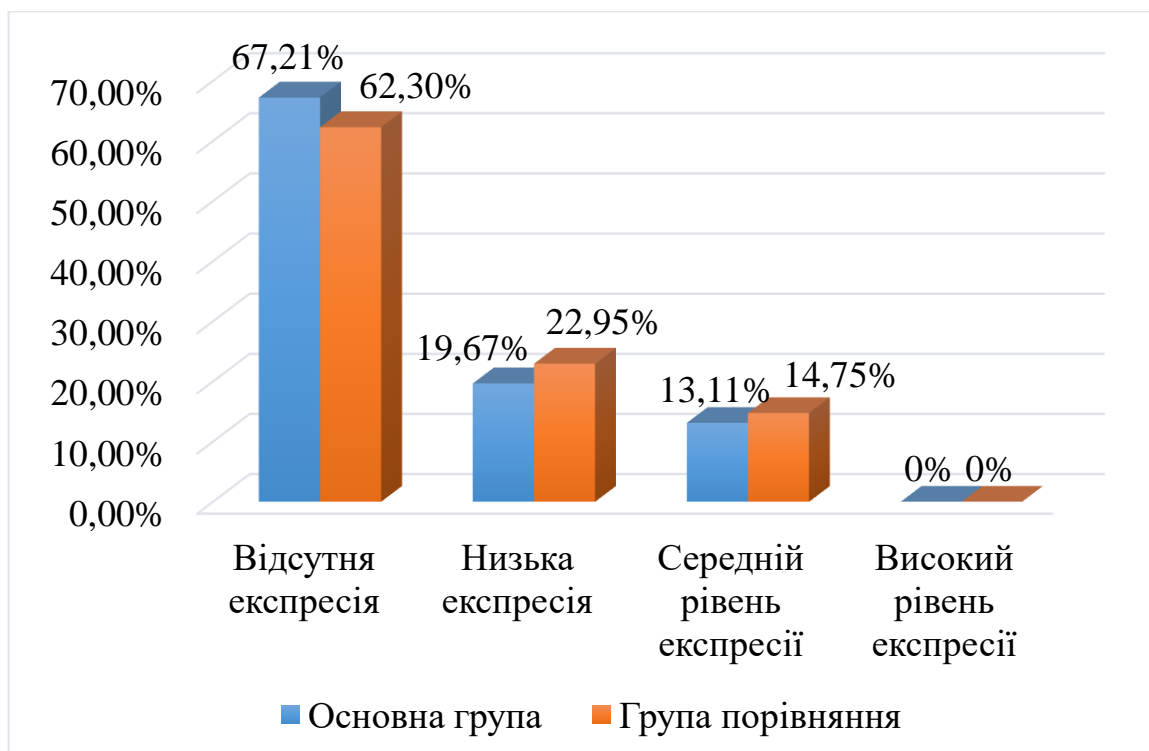


Рис. 6.10. Розподіл ступеню експресії маркера проліферації Ki-67 при імуногістохімічному дослідженні біоптатів пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (%)

Перспективним тестом діагностики проліферативних диспластичних процесів шийки матки є імуногістохімічне визначення підвищеної експресії гена-супресора p16INK4a. Вважається, що даний тест є більш релевантним, ніж генотипування ВПЛ або кольпоскопія. У нормі, кодований цим геном, білок p16ink4a блокує стимуляцію ділення клітин, яка викликається чинником росту, шляхом пригнічення циклінзалежної кинази, що призводить до порушення фосфорилірування білка ретинобластоми (БРБ). У цих умовах БРБ зв'язується з чинником транскрипції E2F, блокує його мітотичну активність і зупиняє ділення клітин. Проте, при ВПЛ інфекції, вбудована в геном господаря ДНК вірусу ініціює синтез онкогенів E6 і E7. Онкоген E7 зв'язується з білком ретинобластоми, перешкоджаючи інгібуванню E2F, що призводить до неконтрольованого ділення клітин і підвищеного синтезу білка p16INK4a. Визначення онкобілку p16INK4a

дозволяє виявити ранні передракові зміни, що важливо за наявності метапластичних змін епітелію за наявності рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки. При дослідженні маркера p16INK4a дифузної реакції (>80% клітин з позитивним фарбуванням) не було виявлено у жодної із пацієток. У більшості обстежених констатовано негативну реакцію (визначалось <5% позитивно зафарбованих клітин базального шару, решта клітин не фарбувались) і тільки у 3 (4,92%) випадках в основній групі та 7 (11,48%) випадках у групі порівняння виявлено фокальну реакцію (<80% клітин з позитивним фарбуванням переважно у клітинах базального та парабазального шарів і відмінності в інтенсивності фарбування клітин), що вимагає більшої онконастороженості щодо даної верстви пацієток (рис. 6.11).

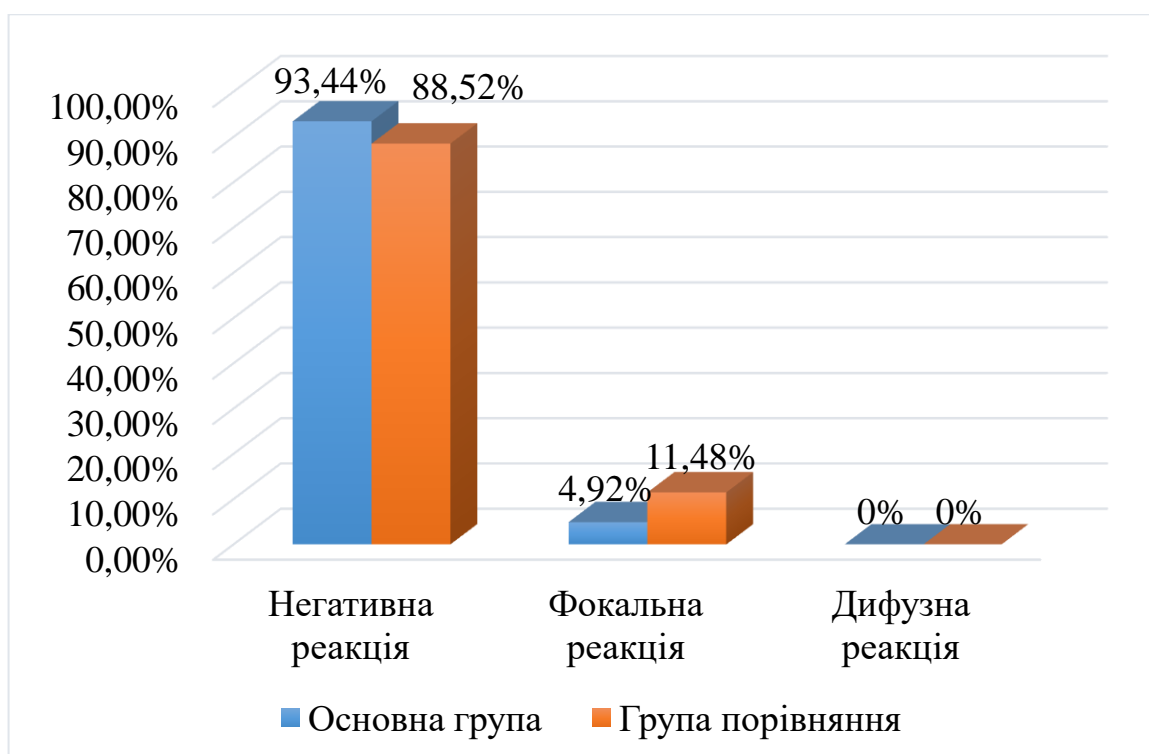


Рис. 6.11. Розподіл ступеню експресії онкопротеїну p16INK4a при імуногістохімічному дослідженні біоптатів пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (%)

У пацієток з діагностованою фокальною реакцією при визначенні експресії маркера p16INK4a у 5 (50,00%) випадках при кольпоскопії було

виявлено йоднегативні ділянки, у 6 (60,00%) – мозаїку та пунктацію, у 9 (90%) – ацетобілі ділянки, а при морфологічному дослідженні біоптатів – паракеротоз та гіперплазію багатошарового плоского епітелію.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Кольпоскопові особливості шийки матки у жінок репродуктивного віку із вперше виниклою та рецидивом ектопії шийки матки. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2016 Гру. 9; Полтава. Полтава; 2016. с.73-74.

2. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Патоморфологічні характеристики рецидивуючої ускладненої ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; 2018 Бер. 1-2; Тернопіль. Тернопіль; 2018. с.80-81.

3. Мазур ЮЮ. Ультрасонографічні особливості репродуктивних органів у жінок з рецидивом ектопії шийки матки. Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(144):184-8.

4. Mazur YuYu. Immune status peculiarities in patients with recurrent complicated cervical ectopy. Матеріали 72-й Научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины»; 2018 Май 11-12; Самарканд. Самарканд; 2018. с. 293.

## РОЗДІЛ 7. ОБГРУНТУВАННЯ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ЕКТОПІЄЮ ЦИЛІНДРИЧНОГО ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ

Враховуючи етіопатогенетичну поліфакторність виникнення рецидиву ЕЦЕ, часте поєднання цього процесу з супутньою, гормонзалежною патологією органів репродукції, порушеннями мікробіоти піхви, хронічними цервікальними і вагінальними запальними процесами, інфікуванням ВПЛ ВКР та дисбалансом у системі імуногормонального гомеостазу, що було продемонстровано при аналізі отриманих результатів у попередніх розділах, нами було розроблено власний алгоритм діагностично-лікувальних заходів.

Запропонований алгоритм дозволяє персоніфікувати та оптимізувати тактику ведення пацієнток з рецидивом ЕЦЕ на тлі порушень стану вагінального біоценозу та інфікування ВПЛ, виявляючи чинники виникнення рецидиву, оцінюючи діагностовані зміни як локально, на цервіко-вагінальному рівні, так і на рівні макроорганізму, оцінити ризик виникнення диспластичних змін шийки матки, а також застосувати диференційований комплексний підхід при виборі тактики лікування, як уникаючи необґрунтованих інтервенцій, так аргументуючи їх застосування у випадках, коли консервативне ведення даного процесу є недоцільним.

Діагностичний етап запропонованого нами алгоритму (Рис. 7.1) полягав у виявленні та оцінці факторів, що спричинили чи сприяли виникненню рецидиву ЕЦЕ: особливостей акушерсько-гінекологічного анамнезу: вік початку статевого життя та кількість статевих партнерів, кількість пологів *per vias naturalis*, наявність внутрішньоматкових інструментальних втручань, зокрема артіфіційних переривань вагітності, травм шийки матки у пологах, перенесені гінекологічні (зокрема хронічні запальні захворювання матки і її додатків) та соматичні захворювання (зокрема інфекційні та наявність хронічних захворювань). Також вивчалися особливості тактики попереднього ведення ЕЦЕ – об'єм та тривалість



отриманого лікування (медикаментозне локальне чи з системним впливом, чи поєднувалось з інвазійним лікуванням, у якій послідовності, яким був досягнений лікувальний ефект) та термін від завершення лікування до виникнення рецидиву ЕЦЕ. У подальшому алгоритм передбачав виконання цитологічного дослідження, оцінку стану мікробіоти піхви (з виконанням бактеріоскопічного дослідження та оцінкою його результатів за шкалою Nugent та Donders, рН-метрією вагінального середовища та мікробіологічного дослідження з використанням A.F.GENITAL SYSTEM), ВПЛ-тестування (з визначенням вірусного навантаження), простої та розширеної кольпоскопії з оцінкою результатів за шкалою Swede, ехографію ОМТ, дослідження стану гормонального гомеостазу в обидві фази менструального циклу; на підставі отриманих результатів здійснювалась оцінка важкості перебігу ЕЦЕ шийки матки.

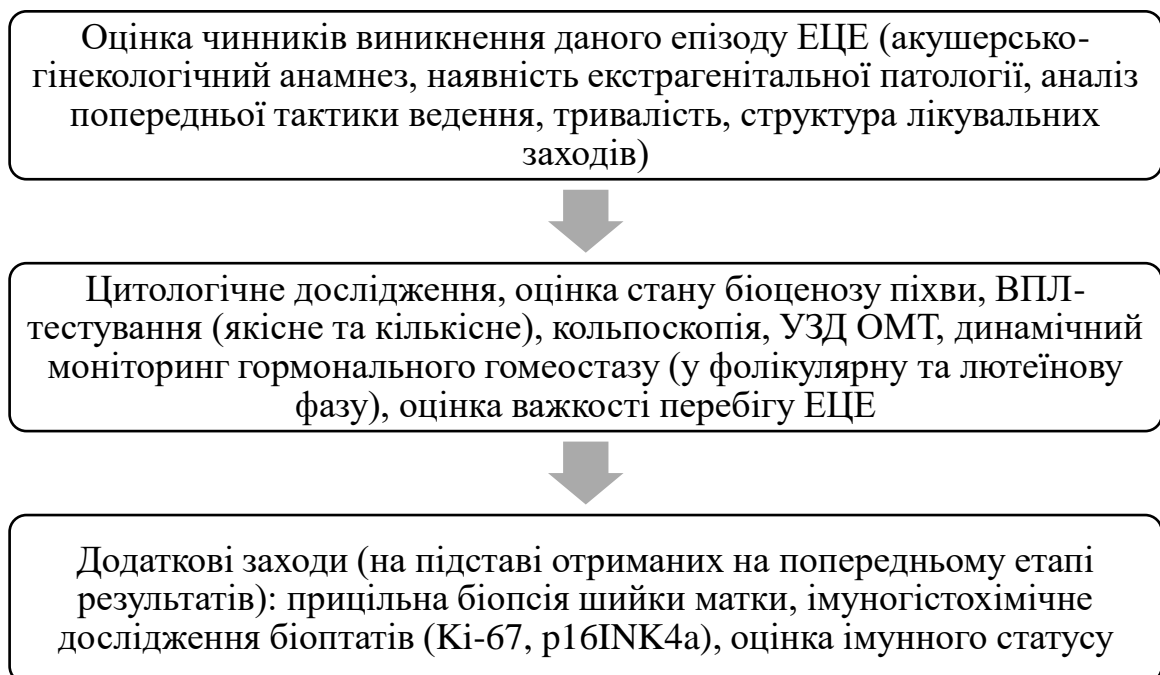


Рис. 7.1. Діагностичний етап алгоритму ведення пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки

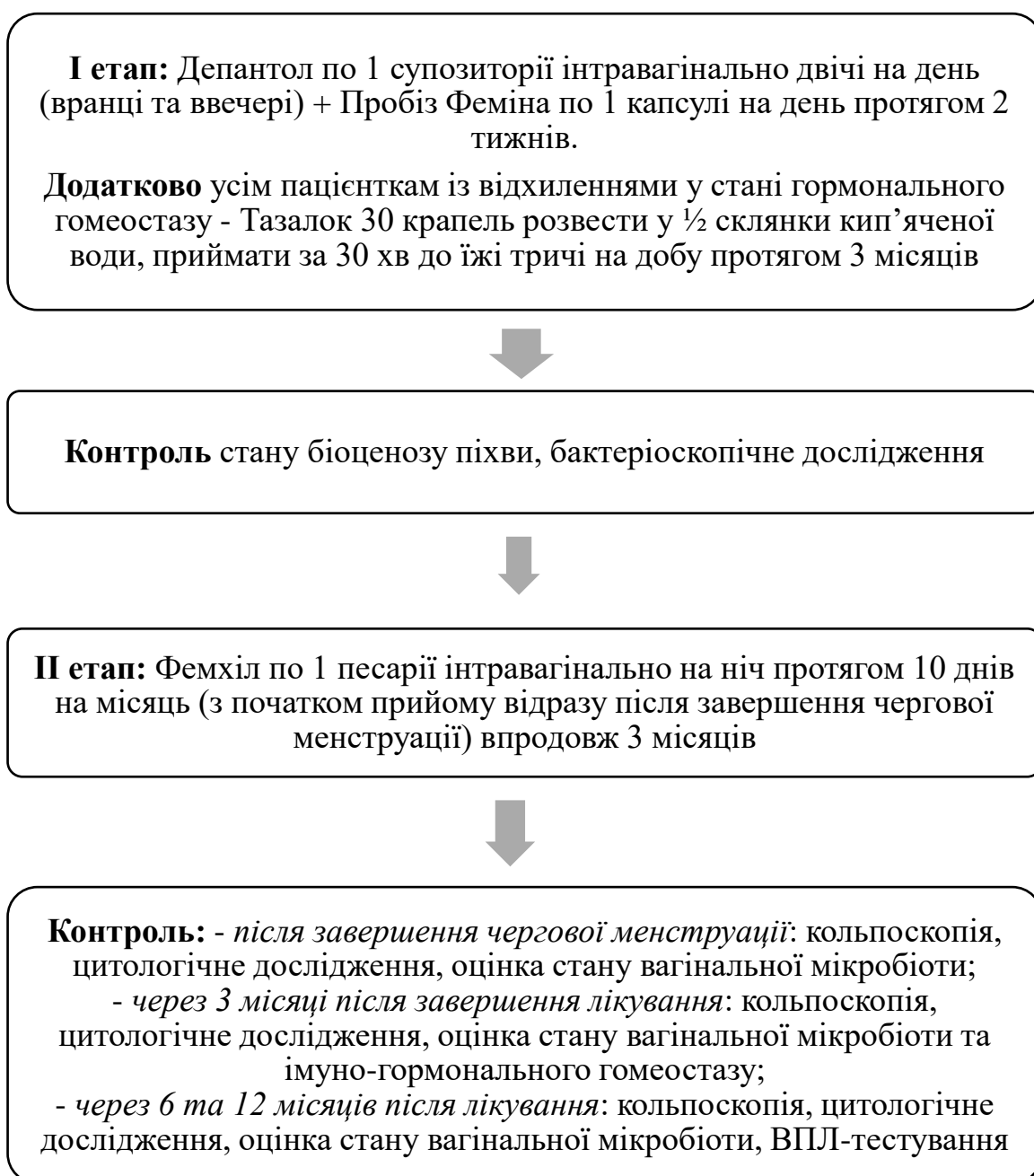


Рис. 7.2. Лікувальний етап алгоритму ведення пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки при виключенні доцільності інвазійних інтервенцій

За умов виявлення вірус-індукованих змін шийки матки при кольпоскопії і/або суми балів за шкалою Swede даний алгоритм передбачав виконання прицільної біопсії патологічно зміненої ділянки (-ок) з подальшим імуногістохімічним дослідженням біоптатів. У випадку виявлення

підвищеного рівня вірусного навантаження, інфікування декількома генотипами ВПЛ ВКР і/або наявністю в анамнезі частих інфекційних захворювань (грип, ГРВІ, пневмонія >3 разів на рік) передбачається вивчення імунного статусу пацієток.

З огляду на виявлений достатньо високий індекс вірусного інфікування та наявність відповідних вірус-індукованих змін шийки матки у пацієток підгрупи 1В у лікувальну програму було введено виконання кріодеструкції патологічно зміненої ділянки шийки матки.; для підготовки до даної інтервенції у комплекс лікувальних заходів було включено призначення комплексного рослинного препарату, що містить індол-3-карбінол (200 мг) та епігаллокатехін-3-галлат. Індол-3-карбінол здатний блокувати патологічний ріст клітин, впливаючи як на гормональні механізми розвитку патології, так і на інші патологічні механізми стимуляції захворювання. Він має здатність підсилювати ферментні системи цитохрому Р-450, оптимізувати синтез естрогенів, пригнічувати утворення 16-гідроксиестрону, який володіє проканцерогенною активністю і викликає дисбаланс у співвідношенні метаболітів статевих гормонів у жінок. Індол-3-карбінол зупиняє патологічні проліферативні процеси в тканинах, чутливих до естрогену, викликає апоптоз атипових клітин, знижує вплив ростових факторів, здатних прискорювати ріст гормонозалежних пухлин репродуктивної системи. Протівірусна активність індол-3-карбінолу щодо ВПЛ реалізується за рахунок пригнічення синтезу білка Е7 у поєднанні зі стимуляцією апоптозу в інфікованих епітеліальних клітинах, а також у трансформованих пухлинних клітинах. Епігаллокатехін-3-галат стимулює фагоцитоз, підвищуючи число фагоцитів, а також володіє ангіостатичною активністю. Епігаллокатехін-3-галат має також протизапальну дію за рахунок впливу на ЦОГ-2 та простагландини.



Рис. 7.3. Лікувальний етап алгоритму ведення пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки із застосуванням інвазійних інтервенцій

Після виконання кріодеструкції кольпоскопічний контроль епітелізації дефекту шийки матки здійснювався на 7-му, 14-ту, 21-шу та 30-ту добу після кріохірургічного лікування. Надалі тактика ведення включала контрольний огляд через 3 місяці після завершення лікування з виконанням кольпоскопії, цитологічного дослідження, оцінки стану вагінальної мікробіоти та імуногормонального гомеостазу і через відповідно 6 та 12 місяців після завершення лікування - кольпоскопію, цитологічне дослідження, оцінка стану вагінальної мікробіоти та ВПЛ-тестування (рис. 7.3).

При клінічній оцінці ефективності I етапу лікування у пацієток підгруп 1А та 2А, де домінуючими виступали явища цервіциту, вагініту та порушення стану мікробіоти піхви, відзначено суттєву редукцію скарг та ефективну деконтамінацію слизових оболонок піхви (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

**Клінічна оцінка ефективності I етапу лікування у пацієток 1А та 2А підгруп**

Показник	Клінічні групи			
	Підгрупа 1А (n=30)		Підгрупа 2А (n=31)	
	абс. (%)		абс. (%)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5
Скарги: серозні виділення у значній к-сті	8 (26,67)	2 (6,67) *p=0,0319	11 (35,48)	4 (12,90)
виділення зміненого кольору та запаху	15 (50,00)	1 (3,33) *p<0,0001)	9 (29,03)	3 (9,68) **p=0,0409
кров'янисті виділення	1 (3,33)	-	3 (9,68)	-

## Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5
біль внизу живота	5 (16,67)	2 (6,67)	5 (16,13)	2 (6,45)
свербіж	2 (6,67)	-	3 (9,68)	1 (3,23)
відсутні	10 (33,33)	27 (90,00) *p<0,0001	11 (35,48)	24 (77,42) **p=0,0002
Показники стану біоценозу піхви: лейкоцити, у п/з	38,10±4,93	10,60±0,69 *p<0,0001	33,42±4,44	15,00±1,63 (*p=0,0002, #p=0,0159
pH	5,65±0,17	4,23±0,06 *p<0,0001	5,33±0,20	4,53±0,06 *p=0,0002, #p=0,0009
сума балів за шкалою Nugent	4,93±0,27	2,27±0,17 *p<0,0001	5,29±0,34	2,48±0,20 *p<0,0001

**Примітка.** \*p<0,05 між показниками підгрупи 1А до та після лікування;

\*\*p<0,05 між показниками підгрупи 2А до та після лікування;

#p<0,05 між показниками підгруп 1А та 2А після лікування.

Так, відсутність скарг, як суб'єктивний критерій оцінки ефективності лікування, було констатовано у 27 (90,00%) жінок підгрупи 1А та відповідно 24 (77,42%) пацієнток підгрупи 2А, в обох випадках ці показники достовірно (p<0,05) відрізнялись від таких до лікування. Аналізуючи структуру наявних скарг, відзначимо, що достовірно рідше пацієнток підгрупи 1А турбували надмірні серозні виділення з піхви – лише у 2 (6,67%) випадках та виділення зміненого кольору і запаху – в 1 (3,33%) випадку (відповідно p=0,0319 та p<0,0001 у порівнянні із часткою даних скарг до лікування).

В обох клінічних підгрупах відзначено також нормалізацію показників біоценозу піхви, що достовірно (p<0,05) відрізнялись від їх значень до лікування: зниження середніх значень лейкоцитів при бактеріоскопічному

дослідженні, зміщення рН вагінального вмісту у кислу сторону, а середня сума балів за шкалою Nugent відповідно у підгрупі 1А склала  $2,27 \pm 0,17$ , у групі 2А -  $2,48 \pm 0,20$  балів, що відповідало нормальному стану біоценозу піхви з домінуванням морфотипу *Lactobacillus* spp. Також констатовано достовірно нижчі середні значення кількості лейкоцитів ( $p=0,0159$ ) та рівня рН піхвового середовища ( $p=0,0009$ ) після лікування у пацієток підгрупи 1А у порівнянні із цими ж показниками у жінок підгрупи 2А.

З метою оцінки процесу епітелізації шийки матки після кріолікування було проаналізовано тривалість лімforeї, терміни відторгнення колікваційного струпу, розміри загальної площі дефекту в  $\text{cm}^2$  у динаміці та терміни повної епітелізації шийки матки. Після кріолікування у пацієток жодних побічних ефектів та ускладнень виявлено не було. З осіб відзначили наявність головокружіння і 2 жінок скаржились на незначний ниючий біль низом живота; описані скарги турбували протягом 7-10 хв після кріодеструкції шийки матки.

Як відомо, після холодового впливу на шийці матки формується колікваційний струп, доволі пухкий за своєю структурою, що і пояснює наявність лімforeї протягом 3-5 тижнів після проведення кріодеструкції. Згідно ряду досліджень [17, 19], тривалість лімforeї безпосередньо залежить від швидкості процесів епітелізації шийки матки.

У пацієток підгрупи 1В відзначено достовірно ( $p=0,0001$ ) меншу тривалість лімforeї – у середньому  $20,87 \pm 0,25$  днів, натомість у пацієток підгрупи 2В цей показник склав  $23,90 \pm 0,70$  днів. Одним із етапів епітелізації шийки матки після кріодеструкції є відторгнення сформованого струпа, що відбувається зазвичай на 10-14 добу після лікування. Відторгнення колікваційного струпа у пацієток підгрупи 1В наступало у середньому на  $8,77 \pm 0,23$  добу, дещо швидше у порівнянні із жінками підгрупи 2В (на  $8,87 \pm 0,29$  добу), однак ці показники достовірно між собою не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Загальна площа дефекту на 1-шу добу після кріолікування у

пацієнок обох підгруп була приблизно однаковою і становила –  $3,33 \pm 0,03$   $\text{cm}^2$  у жінок підгрупи 1В та відповідно  $3,32 \pm 0,17$   $\text{cm}^2$  у підгрупі 2В.

Зменшення площі дефекту шийки матки оцінювалось під час кольпоскопії на 7-му, 14-ту, 21-шу та 30-ту добу після кріолікування (Рис. 7.4).

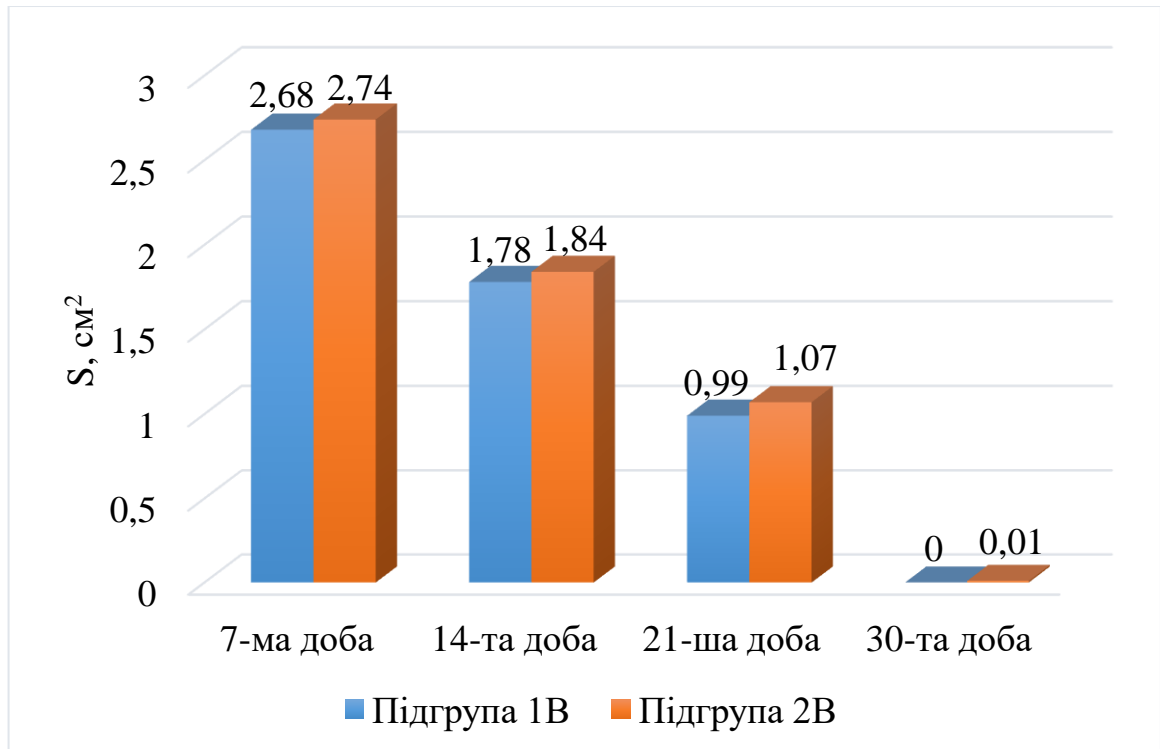


Рис. 7.4. Динаміка зміни площі дефекту шийки матки після кріолікування,  $\text{cm}^2$

У пацієнок підгрупи 1В була відзначена дещо краща динаміка зменшення площі дефекту після кріолікування, однак відмінності з відповідними показниками у підгрупі 2В не були достовірними ( $p > 0,05$ ).

Повна епітелізація шийки матки після кріолікування в середньому відбувається за 5-7 тижнів. У пацієнок підгрупи 1В повна епітелізація шийки матки була досягнута достовірно ( $p = 0,001$ ) швидше – у середньому на  $30,63 \pm 0,27$  добу, натомість у пацієнок підгрупи 2В – на  $32,57 \pm 0,48$  добу.

Побічних ефектів та ускладнень у пацієнок обох підгруп на час спостереження відзначено не було.



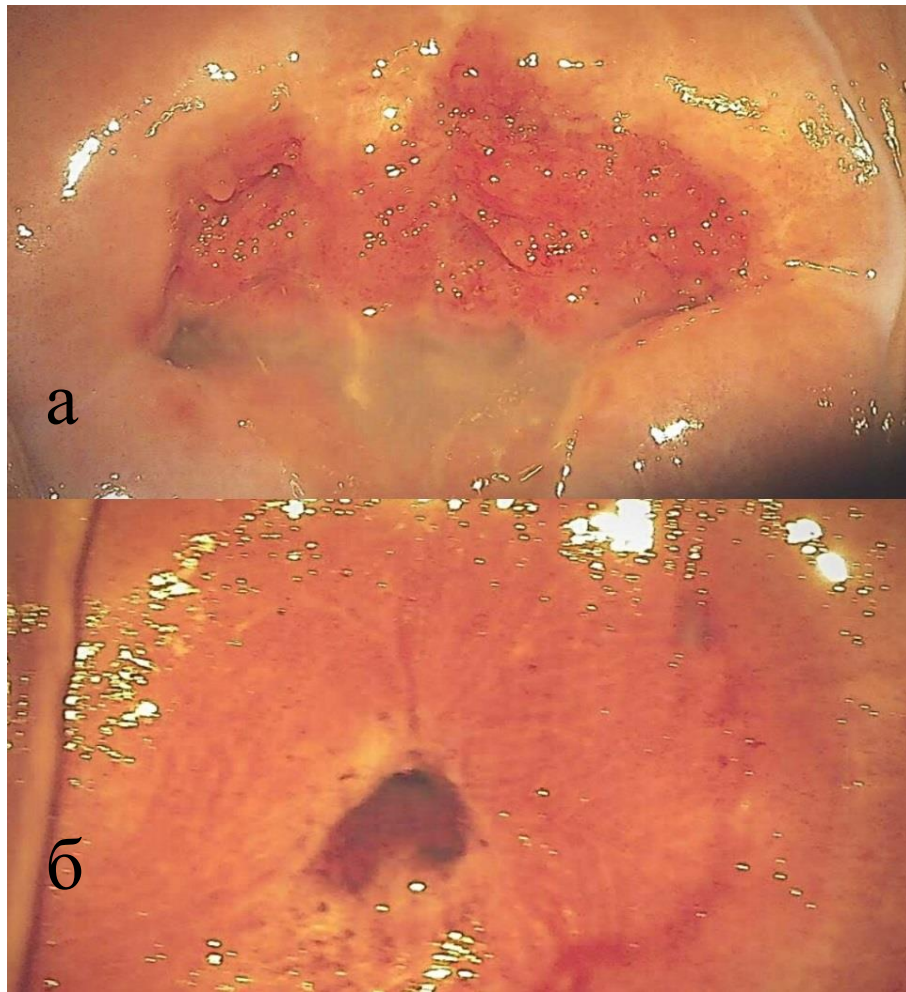


Рис. 7.5. Кольпофотографія шийки матки до лікування (а) та через 6 місяців після кріолікування (б)

Вкрай важливим критерієм оцінки ефективності запропонованого лікувального алгоритму ми вважали елімінацію ВПЛ. Згідно отриманих результатів, найбільш суттєве зниження детекції ВПЛ відбулось через 6 місяців після отриманого лікування, а частота виявлення вірусу у пацієток, що отримали лікування згідно запропонованої програми була достовірно ( $p=0,0380$ ) нижчою. Надалі при контрольному обстеженні через 12 місяців після завершення лікування відзначено подальшу елімінацію вірусу, однак з дещо нижчою активністю, достовірних відмінностей поміж клінічними групами виявлено не було ( $p>0,05$ ) (Рис. 7.6).

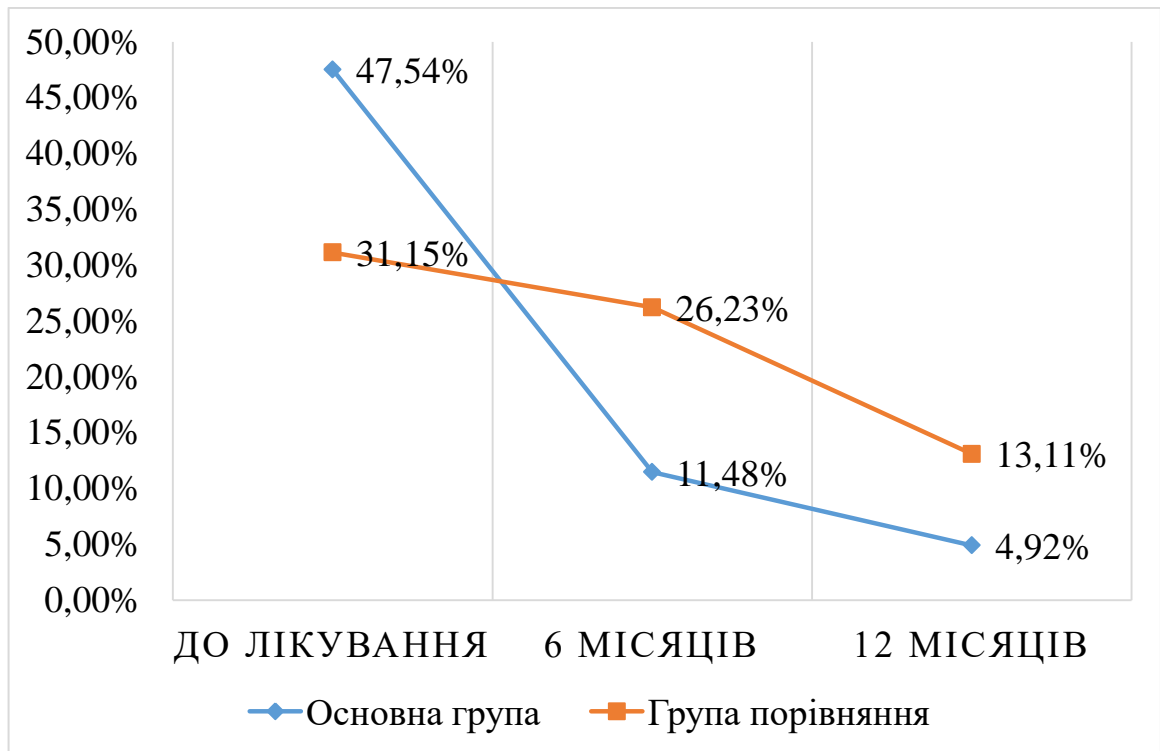


Рис. 7.6. Динаміка елімінації ВПЛ у жінок клінічних груп після лікування, %

У даному контексті нами були проаналізовані також і виявлені зміни цитологічної картини у пацієток клінічних груп, зареєстровані через 3 місяці після завершення лікування (табл. 7.2). Цитологічної норми за Папаніколау вдалось досягти 49 (80,33%) пацієток основної групи та 39 (63,93%) пацієток групи порівняння ( $p=0,0443$ ). Подібна тенденція відзначається у при оцінці цитологічної картини згідно термінологічної системи Bethesda – наявність класу NILM було констатовано у 54 (88,52%) пацієток основної групи та 49 (80,33) жінок групи порівняння. Відзначено і прогресивне зниження частки класу ASC-US – через 3 місяці після лікування його було діагностовано у 7 (11,48%) випадках в основній групі та у 12 (19,67%) випадках у групі порівняння.

В основній групі після лікування відзначено достовірні ( $p<0,0001$ ) зміни усіх показників цитологічної картини, як за Папаніколау (підвищення частки I типу мазка і відповідно зниження часток ПА та ПБ типів), так і за термінологічною системою Bethesda (підвищення частки класу NILM та відповідно зниження частки ASC-US).

Натомість у групі порівняння, попри аналогічну тенденцію у перерозподілі часток цитологічних показників, як і в основній групі, достовірні відмінності виявлені лише у відношенні показників при інтерпретації за Папаніколау (тип I та II).

Таблиця 7.2

**Показники цитологічного скринінгу пацієнок клінічних груп до лікування та через 3 місяці після лікування, абс. (%)**

Цитологічна класифікація	Клінічні групи			
	Основна група (n=61)		Група порівняння (n=61)	
	абс. (%)		абс. (%)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<b>Папаніколау</b>				
тип I	11 (18,03)	49 (80,33) *p<0,0001	13 (21,31)	39 (63,93) **p<0,0001, #p=0,0443
тип IIА	24 (39,34)	5 (8,20) *p<0,0001	29 (47,54)	10 (16,39) **p=0,0002
тип IIБ	26 (42,62)	7 (11,48) *p<0,0001	19 (31,15)	12 (19,67)
<b>Bethesda (2001)</b>				
NILM	35 (57,38)	54 (88,52) * (*p<0,0001)	41 (67,21)	49 (80,33)
ASC-US	26 (42,62)	7 (11,48) * (*p<0,0001)	19 (31,15)	12 (19,67)

**Примітка.** \*p<0,05 між показниками основної групи до та після лікування;

\*\*p<0,05 між показниками групи порівняння до та після лікування;

#p<0,05 між показниками основної групи та групи порівняння після лікування.

У подальшому при кольпоскопічному моніторингу, через 3 місяці після завершення лікування повної епітелізації шийки матки було досягнуто у 44 (72,13%) пацієток основної групи та, достовірно рідше ( $p=0,0256$ ), у 32 (52,46%) жінок групи порівняння; через 6 місяців – у 48 (78,69%) пацієток основної групи та 38 (62,30%) пацієток групи порівняння ( $p=0,0481$ ); через 12 місяців – у 57 (93,44%) жінок основної групи та 53 (86,89%) жінок групи порівняння ( $p>0,05$ ).

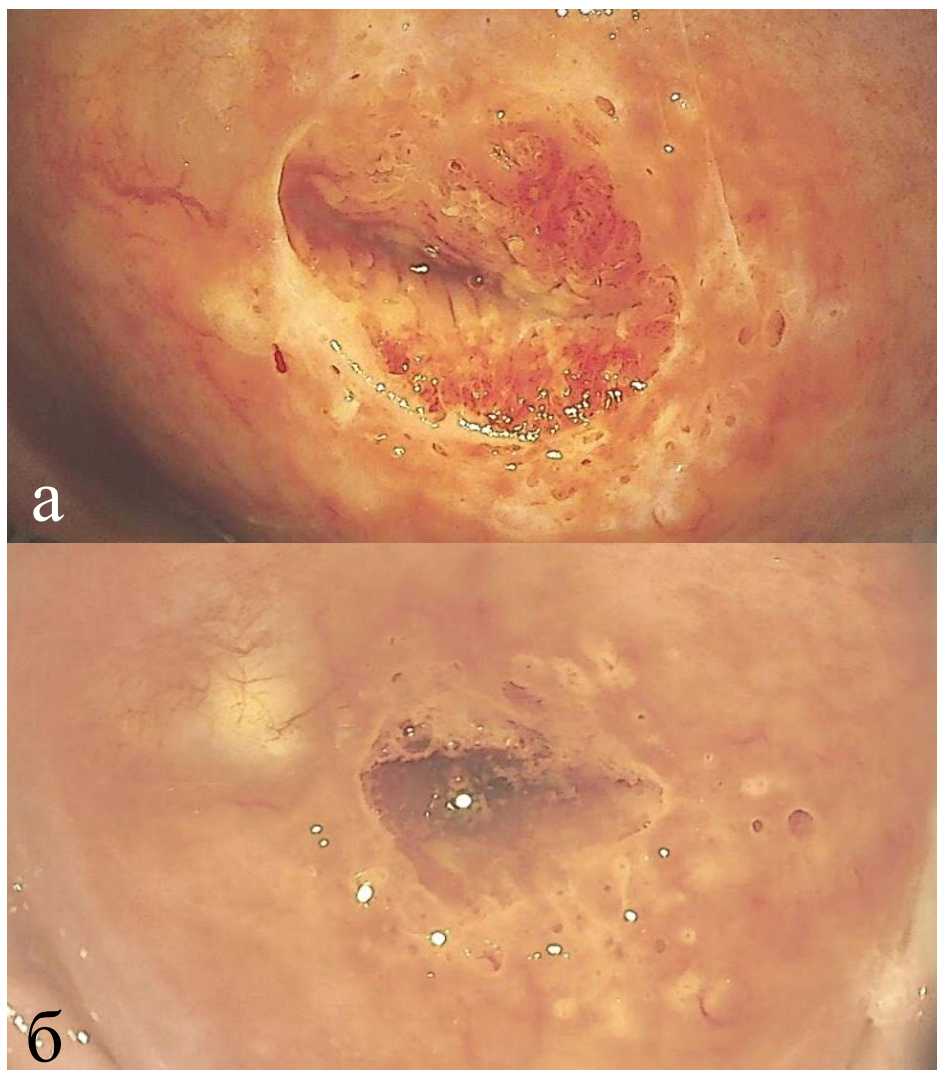


Рис. 7.6. Кольпофотографія шийки матки до (а) та через 6 місяців після (б) неінвазійного лікування

Після проведеного лікування у пацієток обох клінічних груп відзначено тенденцію до нормалізації показників гормонального гомеостазу.

Так, у пацієток основної групи констатовано зростання рівня ФСГ у I фазі циклу, даний показник виявився достовірно вищим, як у порівнянні із його значенням до лікування ( $p < 0,0001$ ), так і відносно його рівня у групі порівняння ( $p = 0,0065$ ), що у поєднанні із зниженням середнього рівня естрадіолу свідчить про адекватну стимуляцію яйників гонадотропними гормонами та можливість повноцінної овуляції. У II фазі циклу відзначено зниження рівня естрадіолу та у той же час підвищення рівня прогестерону у пацієток обох груп, співвідношення  $E_2/P$  в основній групі склало 11,84, знизившись у 4 рази у порівнянні із його значенням до лікування (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

## Показники гормонального гомеостазу пацієток дослідних груп до та після лікування

Клінічні групи	ФСГ, мМО/мл		ЛГ, мМО/мл		Естрадіол, пг/мл		Прогестерон, нг/мл	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Фолікулярна фаза								
Основна (n=61)	5,1±0,2	8,2±0,4* *p<0,0001	7,4±0,3	7,8±0,4	137,6±9,2	115,0±8,4	0,5±0,03	0,5±0,04
Порівняння (n=61)	4,8±0,2	6,9±0,3 **p<0,0001 #p=0,0065	7,1±0,3	7,4±0,4	143,7±8,8	138,7±9,4	0,6±0,03	0,5±0,04
Лютеїнова фаза								
Основна група (n=61)	4,6±0,2	5,3±0,2* *p=0,0284	5,8±0,4	6,6±0,4	232,3±9,0	187,4±11,9 *p=0,0037	5,1±0,3	15,8±0,5 *p<0,0001
Порівняння (n=61)	4,1±0,2	4,9±0,2** **p=0,0036	6,8±0,3	7,1±0,4	220,8±9,0	209,6±11,5	4,4±0,2	13,0±0,8 **p<0,0001 #p=0,0026

**Примітка.** \*p<0,05 між показниками основної групи до та після лікування;

\*\* p<0,05 між показниками групи порівняння до та після лікування;

# p<0,05 між показниками основної групи та групи порівняння після лікування.

Позитивну динаміку відзначено і при аналізі змін показників пролактину (рис. 7.6) та тестостерону (рис. 7.7). Так, після лікування у пацієток клінічних груп відзначено зниження рівня даних гормонів, причому у пацієток основної групи констатовано достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження концентрації і пролактину, і тестостерону, як у порівнянні із їх вмістом до лікування, так і відносно відповідних показників у групі порівняння після лікування.

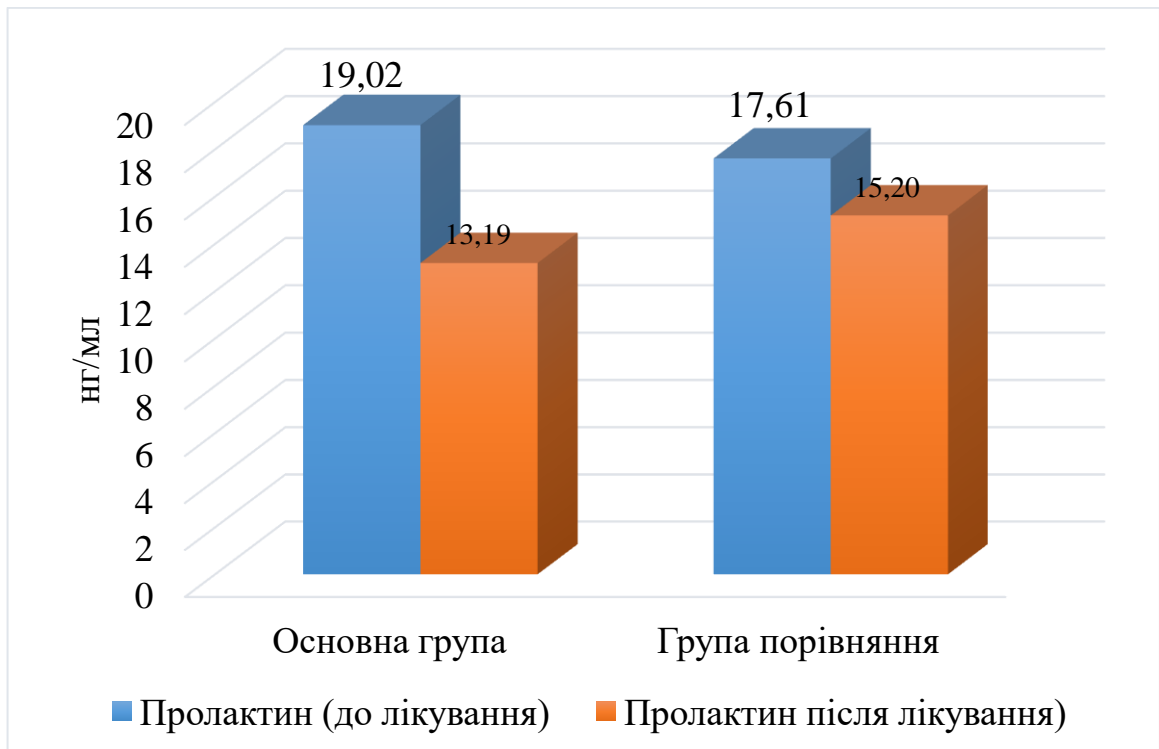


Рис. 7.6. Динаміка зміни рівня пролактину після лікування

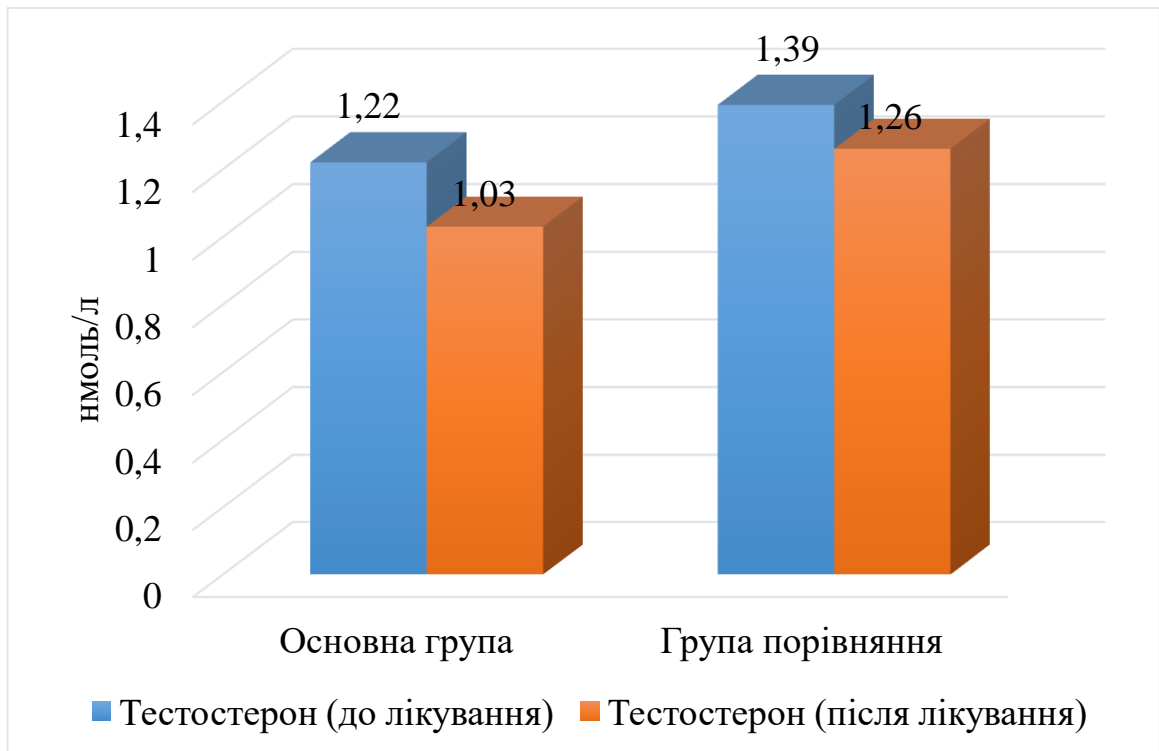


Рис. 7.7. Динаміка зміни рівнів тестостерону після лікування

При аналізі змін показників імунного статусу відзначено їх тенденцію до нормалізації. Одночасне зниження і Ig M, і Ig G ймовірно свідчить про елімінацію вірусу і водночас відсутність повторного інфікування. Також виявлено слідове незначне підвищення рівня ІІ-10 у межах референтних значень, що вказує на вщухання запальних явищ (табл. 7.4, 7,5).



Таблиця 7.4

## Показники рівнів Ig A, Ig M та Ig G пацієнток дослідних груп до та після лікування

Клінічні групи	Ig A, мг/мл		Ig M, мг/мл		Ig G, мг/мл	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Основна група (n=61)	4,29±0,13	2,59±0,11* (*p<0,0001)	2,15±0,14	1,41±0,05 *p<0,0001	16,26±0,87	13,02±0,37 *p=0,0011
Група порівняння (n=61)	4,69±0,19	3,18±0,14 **p<0,0001, #p=0,0017	2,19±0,14	1,72±0,09 **p=0,0080, #p=0,0047	17,24±0,83	14,60±0,25 **p=0,0036, #p=0,0007

**Примітка.** \* p<0,05 між показниками групи 1 до та після лікування;

\*\* p<0,05 між показниками групи 2 до та після лікування;

# p<0,05 між показниками групи 1 та групи 2 після лікування.

Таблиця 7.5

**Показники рівнів П-8 та П-10 пацієнок дослідних груп до та після лікування**

Клінічні групи	П-8, пг/мл		П-10, пг/мл	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Основна група (n=61)	24,45±0,83	7,63±0,30 (*p<0,0001)	12,70±0,92	13,26±0,47
Група порівняння (n=61)	25,89±1,05	8,40±0,27 (**p<0,0001)	11,74±0,93	14,16±0,43 (**p=0,0223)

**Примітка.** \*p<0,05 між показниками групи 1 до та після лікування;

\*\*p<0,05 між показниками групи 2 до та після лікування;

#p<0,05 між показниками групи 1 та групи 2 після лікування.

Відповідно до отриманого значення ІЕЛ у пацієнок усіх підгруп (окрім підгрупи 2А, де констатовано покращення стану (ІЕЛ ~20-59%)) лікування виявилось ефективним, а у пацієнок підгрупи 1В середнє значення ІЕЛ відповідало видужанню (ІЕЛ  $\geq$ 90%). Водночас відзначимо, що у пацієнок підгрупи 1А лікувальні заходи виявились ефективнішими на 11,65% (p=0,0424), а у пацієнок підгрупи 1В – на 17,67% (p=0,0023) у порівнянні із підгрупами 2А та 2В відповідно.

Таблиця 7.6

**Оцінка ефективності проведених лікувальних заходів у пацієнток  
клінічних груп через 3 місяці після лікування**

Клінічні групи	Оцінка ознак та симптомів ЕЦЕ, M±m		ІЕЛ, %
	до лікування	після лікування	
Підгрупа 1А (n=30)	4,17±0,27	1,40±0,18	71,28
Підгрупа 1В (n=31)	3,61±0,22	0,48±0,13	89,96
Підгрупа 2А (n=31)	3,87±0,23	1,71±0,21	59,63 *p=0,0255
Підгрупа 2В (n=30)	3,80±0,26	1,30±0,23	72,29 **p=0,0004

**Примітка.** \*p<0,05 поміж показниками підгрупи 1А та підгрупи 2А;

\*\*p<0,05 між показниками підгрупи 1В та підгрупи 2В;

Ранній рецидив ЕЦЕ шийки матки (протягом 1 року) не був виявлений у жодної із пацієнток підгруп 1А та 1В, натомість констатований у 4 (12,90%) пацієнток підгрупи 2А та 2 (6,67%) пацієнток підгрупи 2В.

Таким чином, запропонована нами діагностично-лікувальна програма ведення пацієнток з рецидивуючою ЕЦЕ шийки матки на тлі інфікування ВПЛ та порушень біоценозу піхви дозволила забезпечити досягнення як суб'єктивного лікувального ефекту (значима редукція скарг), так і нормалізації стану біоценозу піхви, пришвидшити епітелізацію шийки матки, і у випадку застосування консервативної терапії, і у разі інвазійного лікування, сприяла підвищенню елімінації ВПЛ та, відповідно, нормалізації цитологічних і імуно-гормональних показників у порівнянні із традиційними схемами ведення, а також виявилась ефективною щодо превенції рецидиву ЕЦЕ.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Особливості тактики ведення пацієнток з ектопією шийки матки на тлі аеробного вагініту. *Здоровье женщины*. 2018;4:23-29.
2. Мазур ЮЮ. Перспективи застосування препарату «Фемхіл» для оптимізації лікування рецидиву ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Тези за матеріалами: Х Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної медицини»; 2016 Лис. 25; Запоріжжя. Запоріжжя, 2016. с. 40-41.
3. Мазур ЮЮ. Раціональні підходи до профілактики рецидивів ектопії шийки матки. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; 2017 Бер. 2-3; Тернопіль. Тернопіль; 2017. с. 55-56.
4. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Репаративна терапія при рецидивах ускладненої ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. *Здоровье женщины*. 2017;10:58-62.
5. Пирогова ВІ, Мазур ЮЮ, Шурпяк СО. Оптимізація тактики ведення пацієнток з ускладненою ектопією шийки матки. *Здоровье женщины*. 2017;3:86-92.
6. Пирогова ВІ, Мазур ЮЮ, Шурпяк СО, Малачинська МЙ. Оцінювання ефективності препарату Поліжинакс у лікуванні змішаних бактеріальних вагінітів у жінок з ектопією шийки матки. *Здоровье женщины*. 2016; 4:102-7.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найбільш поширеним фоновим процесом шийки матки є ЕЦЕ, що характеризується зміщенням циліндричного епітелію каналу шийки матки на поверхню екзоцервіксу (Минкина Г. Н., 2000). Попри те, що ЕЦЕ широко вивчається ще з кінця XIX століття на сьогодні немає одностайної думки щодо тактики ведення жінок з даним фоновим процесом шийки матки. Так, частина дослідників пропонує у пацієнок підліткового та раннього репродуктивного віку розглядати ЕЦЕ як фізіологічний стан, тоді як набуту ЕЦЕ – як захворювання, зумовлене впливом низки факторів, які включають механізми, що підтримують патологічне диференціювання резервних клітин шийки матки в циліндричний епітелій (ІПСШ, ранній початок статевого життя, запальні захворювання статевих органів, порушення менструального циклу тощо) (Минкина Г. Н., 2000, Чайка В. К., 2011). Деякі науковці до фізіологічної відносять також ЕЦЕ шийки матки, що виникла під час вагітності та на тлі прийому КОК (Morrison C. S., Bright P., Wong E. L. et al., 2004, Lee V., Tobin J. M., Foley E., 2006, Zhongxing S., Guilan L., Jia C., 2015).

Водночас рядом дослідників встановлено, що тривале існування ЕЦЕ шийки матки може підвищувати ризик інфікування збудниками ІПСШ, зокрема хламідіями (Critchlow C. W., Wolner-Hanssen P., Eschenbach D. A., 1995, Murta E. F., 2014), цитомегаловірусами (Collier A. C., Handsfield H. H., Ashley R., 1995), ВІЛ (Plourde P. J., Pepin J., Agoki E. et al., 1994) та ВПЛ (Li C., Wu M., Wang J., 2010, Кудлай О. М., Соловей В. В., Мошина О. В., 2013, Venkatesh K. K., Cu-Uvin S., 2013); деякі науковці припускають, що наявність ЕЦЕ корелює з хронічним, рецидивуючим цервіцитом, ймовірно сприяючи підвищенню тривалості його перебігу (Hua X., Zeng T., Zhang R. et al., 2012, Workowski K. A., Bolan G. A., 2015, Sekmez Y., Sanlikan F., Göcmen A. et al., 2016), а також може поєднуватися та впливати на перебіг аеробного вагініту (Mitchell L., King M., Brillhart H. et al., 2017) і бактеріального вагінозу (Junior J. E., Giraldo P. C., Gonçalves A. K. et al., 2014, Огрізко И. Н., 2015).

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню етіології, патогенезу, розробці інформативних методів діагностики та лікування ЕЦЕ, на практиці частота рецидивів цього процесу залишається значною, досягаючи, за даними різних авторів, 40–45% (Гавриленко Е. В., Красноженов Е. П., Агаркова Л. А. и др., 2008).

Актуальність вивчення даної проблеми обумовлена і тим, що на сьогодні не існує єдиної думки щодо причин та визначальних факторів рецидивування ектопії шийки матки, а наявні дані щодо складових етіопатогенезу даного процесу і безпосередньо його рецидивування неоднозначні і потребують подальшого вивчення та систематизації. Враховуючи значну поширеність дисбіотичних процесів піхви та інфікування вірусом папіломи людини у жінок репродуктивного віку, потребує детального вивчення вплив даних факторів на перебіг та рецидивування ектопії циліндричного епітелію.

Необхідність пошуку нових підходів до вирішення даної проблеми визначається відсутністю однотайності у питаннях ведення пацієток як з уперше діагностованою, так і рецидивом ектопії шийки матки, зокрема у випадках ускладненого її перебігу, необхідною є розробка диференційованого персоналізованого комплексного поетапного підходу до лікування та запобігання рецидивів даного процесу з прицільним впливом на етіопатогенетичні чинники його виникнення.

Відповідно до мети та завдань у дослідження включено 122 жінки віком від 20 до 49 років (середній вік –  $34,07 \pm 0,71$  років), у яких було діагностовано рецидив ЕЦЕ шийки матки. У результаті проведеного ретроспективного аналізу було виявлено, що у віковій структурі пацієток з вперше діагностованою та рецидивом ЕЦЕ шийки матки переважали жінки раннього та активного репродуктивного віку (78,05% та 60,31% відповідно).

У пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки було достовірно ( $p < 0,05$ ) більше вагітностей, ніж у жінок з вперше виявленою ЕЦЕ та в умовно здорових жінок. Частка жінок з високим паритетом (2 та більше пологів per

vias naturalis в анамнезі) в основній групі та групі порівняння виявилась утричі більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольній групі, що можна пояснити ймовірним існуванням зв'язку між акушерською травмою та наявністю ЕЦЕ у даного контингенту пацієток. Частка артифіційних абортів в анамнезі у пацієток основної групи та групи порівняння більш, ніж удвічі перевищувала ( $p < 0,05$ ) таку у жінок групи контролю.

Достовірно ( $p < 0,05$ ) більшою, у порівнянні з основною групою та контрольною групою, у пацієток із рецидивом ЕЦЕ шийки матки була частка кист яєчників (14,40%) та міоми матки (20,62%). У пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки частіше ( $p < 0,05$ ) діагностувались хронічні захворювання різної етіології (зокрема, хронічний бронхіт, тонзиліт, пієлонефрит) – їх частка склала 8,24%, у той час, як у пацієток з вперше діагностованою ЕЦЕ, – 4,33%, у жінок групи контролю – 1,33% ( $p = 0,0008$ ).

Встановлено, що вперше виникла ЕЦЕ шийки матки частіше (у порівнянні з рецидивом ЕЦЕ) ( $p < 0,001$ ) характеризується безсимптомним перебігом, натомість близько половини пацієток з рецидивом ЕЦЕ (46,69%) висловлювали скарги, найчастіше ( $p < 0,05$ ) – на наявність кров'янистих виділень з піхви (у порівнянні з пацієтками основної групи). Також частіше ( $p < 0,001$ ), ніж пацієток основної групи, дану категорію хворих турбували контактні кровомазання (5,45%). Характерно, що інтервал від моменту встановлення діагнозу ускладненої симптомної ЕЦЕ шийки матки до отримання відповідного лікування у пацієток з рецидивом ЕЦЕ виявився значно довшим (у порівнянні з пацієтками основної групи) ( $p < 0,001$ ) і становив у середньому  $4,05 \pm 0,49$  років. Водночас відзначимо, що саме у пацієток групи порівняння частіше ( $p < 0,05$ ) діагностовано носійство ВПЛ (10,89%). Розміри ЕЦЕ шийки матки, визначені кольпоскопічно, у пацієток групи порівняння, порівняно з такими у хворих основної групи, були вірогідно ( $p < 0,001$ ) більшими і складали в середньому  $2,55 \pm 0,12$  см, що ймовірно може бути причиною вищої поширеності контактних кровомазань у

пацієнок з рецидивом ЕЦЕ. Рівень лейкоцитів при бактеріоскопічному дослідженні був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнок основної групи ( $35,04 \pm 1,73$ ) та групи порівняння ( $37,75 \pm 1,38$ ) у порівнянні з групою контролю ( $13,99 \pm 1,21$ ).

Достовірно ( $p = 0,0002$ ) рідше (лише у 26,29% випадків) пацієнткам з вперше діагностованою ЕЦЕ шийки матки було призначено консервативне лікування, яке найчастіше включало місцеве застосування нестероїдних протизапальних середників (28,57%) та антибіотикотерапію (20,29%). Лише у 11,39% випадків пацієнткам було призначено вагінальні антисептики, у 3,93% - препарати для відновлення гормонального балансу, у 1,86% - препарати, що нормалізують стан вагінальної мікробіоти. Препаратів, що впливають на репарацію та регенерацію епітелію, не було призначено у жодному випадку. Подібну тенденцію відзначено і у випадку пацієнок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки. Аналізуючи структуру оперативних методів лікування, відзначимо, що пацієнткам з рецидивом ЕЦЕ шийки матки достовірно частіше було виконано діатермоконізацію (24,12%,  $p = 0,0097$ ) та кріодеструкцію шийки матки (8,17%,  $p = 0,0236$ ) у порівнянні з пацієнтками основної групи. Саме діатермоконізація шийки матки найчастіше виконувалась пацієнткам обох груп.

Отримані результати дозволили виокремити фактори ризику у даній категорії пацієнок, що може створити у подальшому сприятливі умови для запобігання рецидиву ЕЦЕ, зокрема шляхом корекції діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнок з ЕЦЕ. Так, провідну роль у рецидивуванні ЕЦЕ шийки матки відіграють наступні чинники ризику: наявність в анамнезі 2 та більше пологів (ВШ=6,11; 95% ДІ: 3,68-10,15,  $p = 0,0012$ ), гінекологічних захворювань дисгормонального генезу (міоми матки) (ВШ=7,53; 95% ДІ: 2,94-19,31,  $p = 0,0338$ ), хронічних запальних захворювань матки та додатків (ВШ=13,83; 95% ДІ: 5,46-35,03,  $p = 0,0080$ ), внутрішньоматкових інструментальних втручань (ВШ=2,96; 95% ДІ: 2,04-4,29,  $p = 0,0063$ ), лапароскопічних та лапаротомних втручань на ОМТ



(ВШ=4,27; 95% ДІ: 2,04-8,91,  $p=0,0469$ ), симптомний, маніфестативний перебіг ЕЦЕ (ВШ=2,19; 95% ДІ: 1,60-3,00,  $p=0,0172$ ) та наявність частих інфекційних захворювань (ВШ=2,76; 95% ДІ: 1,77-4,31,  $p=0,0260$ ) в анамнезі.

Надалі для реалізації даного наукового дослідження було проведено комплексне обстеження із використанням запропонованої діагностичної програми. При аналізі даних бактеріоскопічного обстеження рівень лейкоцитів у пацієток основної групи та групи порівняння виявився у 4 рази вищим, аніж у жінок групи контролю ( $p<0,0001$ ). Також достовірні відмінності було виявлено поміж рівнями рН вагінального вмісту: лише у кожної п'ятої пацієтки з рецидивом ЕЦЕ цей показник знаходився у межах норми; середні ж значення показника у пацієток основної групи та групи порівняння демонстрували зсув вагінального рН у лужний бік. Такі зміни рН вагінального середовища можна пояснити зменшенням кількості лактобактерій і, як наслідок, зниженням захисної функції лактофлори піхви у жінок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки.

Наявність ознак АВ було встановлено у близько третини пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки, у переважної більшості діагностовано легкий ступінь (сума балів 3-4) і лише у 2 пацієток основної групи (3,28%) та 4 пацієток групи порівняння (6,56%) відзначено ознаки важкого перебігу АВ (сума балів перевищувала 6). У менш ніж третини пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки виявлено домінування морфотипу *Lactobacillus* spp. (сума балів від 0 до 3), достовірно рідше, ніж у жінок групи контролю, де цей показник склав 83,33% ( $p<0,0001$ ). Водночас ознаки БВ (домінування морфотипів *G. vaginalis* і *Bacteroides* spp., сума балів більше 6) діагностовано у 21,31% пацієток основної групи та 31,15% пацієток групи порівняння. Зазначимо також, що у 3 (4,92%) пацієток основної групи та 4 (6,56%) пацієток групи порівняння було відзначено наявність ознак водночас і АВ, і БВ.

При аналізі структури біоценозу піхви відзначено значний поліморфізм мікрофлори у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки: у жінок основної

групи у різних асоціаціях визначалось 10 інфектів, у групі порівняння – 11, у той час, як у жінок групи контролю – 4. Достовірно частіше у пацієток з рецидивом ЕЦЕ визначались асоціації 2 мікроорганізмів одночасно – в 9 (14,75%) випадках (основна група) та 16 (26,23%) випадках (група порівняння) у порівнянні із жінками контрольної групи, де цей показник становив 3,33% (n=1) (p=0,0458 та p=0,0008 відповідно). Водночас у майже третини пацієток основної та групи порівняння визначались асоціації 3 інфектів одночасно, що не спостерігалось у жодної із обстежених жінок групи контролю. У пацієток з рецидивом ЕЦЕ *Candida spp.* висівалась майже у кожній другій жінки, *G. vaginalis*, *E. faecalis*, *Pseudomonas spp.* та *S. aureus* визначались у кожній п'ятій жінки. З-поміж усіх обстежених лише у пацієток основної групи та групи порівняння було висіяно *E. coli*, *E. faecalis*, *S. agalactiae* (Group B), *S. aureus*, *Tr. vaginalis* та *U. urealyticum* (табл. 4.3). Відзначимо, що *N. gonorrhoeae* не було висіяно у жодної з обстежених жінок. Наявність такого поліморфізму виявлених інфектів свідчить про змішаний характер бактеріального вагініту у даної когорти обстежених жінок.

Згідно даних літератури, при дослідженні етіології цитологічних змін запального характеру у значній частини пацієток діагностували і ЕЦЕ шийки матки, наявність якої може бути асоційована і з рецидивуючим цервіцитом [144, 213]. Нами було відзначено подібну тенденцію: так, у кожній третій пацієтці з рецидивом ЕЦЕ виявлено наявність клітин епітелію із запальними змінами, незначним збільшенням ядра та ознаками метаплазії, що інтерпретувалось як ПА тип мазка згідно Папаніколау. У групі контролю частка жінок з аналогічними цитологічними змінами виявилась удвічі меншою.

Лише в 1 (3,33%) жінки контрольної групи було діагностовано ІБ тип мазка за Папаніколау (клас ASC-US згідно Bethesda) і більш, ніж удесятеро частіше – у пацієток основної (у 26 (42,62%) осіб) та групи порівняння (у 19 (31,15%) осіб) (p<0,0001).

Інфікування ВПЛ було виявлено у 2 (6,67%) жінок групи контролю та у 48 (39,34%) пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки, причому більш ніж третина пацієток основної групи та групи порівняння виявились інфікованими одразу трьома або більше типами ВПЛ, що значно знижує швидкість елімінації вірусу з організму.

Визначення вірусного навантаження у пацієток, інфікованих ВПЛ високого канцерогенного ризику (ВКР), може служити прогностичним критерієм розвитку захворювання та допомогти визначити тактику ведення пацієтки у кожному конкретному випадку [20]. У близько половини пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки виявлено клінічно малозначиме вірусне навантаження ( $<3$  Іg на 100 тис. клітин людини), що трактувалось нами як прогностично сприятливий чинник, позаяк такі рівні вірусного навантаження рідко зустрічаються в зразках СІN ІІІ і РШМ та асоційовані з регресією інфекції [68]. Підвищене вірусне навантаження ( $>5$  Іg на 100 тис. клітин людини), що, як відомо, корелює з високою ймовірністю наявності і/або прогресування СІN, було виявлено у 3 (15,00%) випадках у пацієток основної групи та 2 (13,33%) випадках у пацієток групи порівняння.

При аналізі поширеності окремих генотипів ВПЛ серед пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки виявлено, що найчастіше визначається 16-ий (у 30,43% випадків), 52-ий (у 16,30% випадків) та 18-ий тип (у 15,22% випадків). Найрідше визначався 39-ий генотип – у 5,43% випадків (рис.4.2).

При інфікуванні 2 та більше генотипами спостерігалась подібна тенденція – превалювали 16-ий, 52-ий, 18-ий, а також 31-ий генотипи.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено наявність слабого прямого зв'язку ( $r=0,26$ ) між рівнем рН та інфікуванням ВПЛ ВКР; таким чином, із зростанням рН вагінального вмісту зростає також і ризик інфікування ВПЛ. На ризик інфікування ВПЛ у даної когорти пацієток мали вплив також особливості складу вагінального біоценозу: встановлено наявність слабого прямого зв'язку між поєднанням ВПЛ та *G. vaginalis* ( $r=0,27$ ), *S. aureus* ( $r=0,26$ ) і *S. agalactiae* (Group B), прямого зв'язку середньої

сили між поєднанням ВПЛ та *Pseudomonas* spp. ( $r=0,38$ ), *Candida* spp. ( $r=0,35$ ), ( $r=0,21$ ).

Нормальну кольпоскопічну картину виявлено лише у 43 (35,25%) обстежених жінок із рецидивом ЕЦЕ шийки матки. Серед ознак аномальної кольпоскопічної картини у третини обстежених жінок визначалась наявність ацетобілого епітелію. Майже у кожній п'ятій пацієнтки візуалізувались ділянки мозаїки, йоднегативні зони, а також пунктація. При оцінці кольпоскопічної картини за шкалою Swede діагностовані зміни у більшості пацієнток обох груп свідчили про низький ризик виявлення CIN та відсутність необхідності у біопсії шийки матки (сума балів не перевищувала 5); в 11 (18,03%) жінок основної групи та 8 (13,11%) жінок групи порівняння сума балів склала від 5 до 7, що було розцінено нами як показ до біопсії шийки матки, яку було виконано, не очікуючи результатів цитологічного дослідження. Аналізуючи розміри матки обстежених жінок, визначені під час ехографічного дослідження, відзначено, що у пацієнток з рецидивом ЕЦЕ усі три розміри матки перевищували такі у жінок групи контролю (однак вищим від верхньої межі норми у пацієнток основної та групи порівняння виявився лише II розмір (товщина матки)), достовірні ( $p<0,05$ ) відмінності відзначені як серед жінок, що не народжували, так і серед тих, що мали хоча б одні пологи (*per vias naturalis* або ж шляхом кесарського розтину) в анамнезі.

Зміни ендометрію, нетипові для даної фази циклу (ущільнене, гіперехогенне, неоднорідне М-ехо, наявність рідинних включень) було виявлено в 1 (3,33%) жінки групи контролю, у 7 разів частіше ( $p=0,0028$ ) вони визначались у пацієнток основної групи (у 14 (22,05%) випадках) та відповідно у 9 разів частіше ( $p=0,0001$ ) - у пацієнток групи порівняння (у 19 (31,15%) випадках). При вивченні структурних особливостей міометрію його гетерогенність, наявність патологічних включень виявлено у 4 (13,33%) жінок контрольної групи, достовірно ( $p=0,0009$ ) частіше у пацієнток основної групи (у 27 (44,26%) випадках) та групи порівняння ( $p=0,0016$ ), де дані зміни виявлено у 26 (42,62%) випадках.

Наявність ультрасонографічних ознак міоми матки було діагностовано у кожної п'ятої пацієнтки основної групи (у 13 (21,31%) випадках) та групи порівняння (у 12 (19,67%) випадках) і лише в 1 (3,33%) жінки групи контролю ( $p=0,0051$  та  $p=0,0090$  відповідно). Ехографічні ознаки аденоміозу було виявлено в 1 (3,33%) жінки групи контролю, у 4 рази частіше ( $p=0,0458$ ) у пацієнток основної групи (у 9 (14,75%) випадках) та майже у 8 разів частіше ( $p=0,0008$ ) у пацієнток групи порівняння (у 16 (26,23%) випадках).

Наявність кисти яйника діагностували в 1 (3,33%) жінки контрольної групи, достовірно ( $p=0,0090$ ) частіше у пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки – у кожної п'ятої обстеженої (у 12 (19,67%) випадках).

При аналізі результатів патогістологічного дослідження біоптатів шийки матки привертала увагу висока частка діагностованого цервіциту (у 73,77% пацієнток основної групи та 60,66% пацієнток групи порівняння).

Непряму ознаку інфікування ВПЛ – паракератоз багат шарового плоского епітелію – відзначено у 54,10% пацієнток основної групи та 37,70% пацієнток групи порівняння. У третини обстежених пацієнток обох груп відзначено наявність склерозування підлеглої сполучної тканини, що підтверджує значення травматизації шийки матки (як у пологах, так і в результаті інвервенцій) як одного із факторів рецидивування ЕЦЕ. Майже у половини пацієнток з рецидивом ЕЦЕ виявлено гіперплазію багат шарового плоского епітелію, що за умов збереження стратифікації останнього трактується як доброякісний стан, однак заслуговує уваги у контексті онконастороженості, позаяк у подальшому за несприятливих умов (персистенція і/або реінфікування ВПЛ на тлі хронічного запального процесу, порушень біоценозу піхви та імунного статусу) може стати ланкою у розвитку диспластичних змін шийки матки.

При аналізі результатів імуногістохімічного дослідження виявлено, що позитивна реакція Ki-67 відзначалась у 20 (32,79%) випадках у основній групі та 23 (37,70%) випадках у групі порівняння. Високий ступінь експресії маркера (>50% зафарбованих клітин) не було діагностовано у жодної

пацієнтки. При імуногістохімічному дослідженні біоптатів шийки матки з маркером p16INK4a дифузної реакції (>80% клітин з позитивним фарбуванням) не було виявлено у жодної із пацієнток. Натомість у більшості обстежених констатовано негативну реакцію (визначалось <5% позитивно зафарбованих клітин базального шару, решта клітин не фарбувались) і лише у 3 (4,92%) випадках у основній групі та 7 (11,48%) випадках у групі порівняння виявлено фокальну реакцію (<80% клітин з позитивним фарбуванням переважно у клітинах базального та парабазального шарів, відзначались також відмінності в інтенсивності фарбування клітин).

Рівень ФСГ у фолікулярну фазу менструального циклу у жінок основної групи та 2 виявився достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим у порівнянні із відповідним рівнем у жінок групи контролю, не виходячи однак за межі референтних значень. При вивченні рівня цього показника, а також естрадіолу всередині груп, у 6 (9,84%) пацієнток основної групи та 8 (13,11%) пацієнток групи порівняння відзначено зниження рівня ФСГ у поєднанні із гіперестрогенією, що свідчить про персистенцію фолікула і пізню або й відсутність овуляції у даного циклі.

Натомість у лютеїновій фазі рівень прогестерону у пацієнток основної групи та групи порівняння виявився достовірно ( $p < 0,0001$ ) нижчим відносно такого у жінок контрольної групи. Достовірні ( $p < 0,05$ ) відмінності були виявлені і у випадку рівнів пролактину та тестостерону. У жодної із обстежених пацієнток не було діагностовано гіперпролактинемії, натомість у 8 (13,11%) пацієнток основної групи та 5 (8,20%) пацієнток групи порівняння констатовано наявність гіпертестостеронемії.

Показники рівнів Ig A, Ig G та Ig M у пацієнток основної та групи порівняння виявились достовірно ( $p < 0,0001$ ) вищими у порівнянні із жінками контрольної групи і незначно, проте все ж відхилялись від референтних значень, перевищуючи їх верхню межу, що дозволило висунути припущення про відмінності у стані імунного статусу між пацієнтками з рецидивом ЕЦЕ та умовно здоровими жінками.

При оцінці вмісту інтерлейкінів ІІ-8 та ІІ-10 у венозній крові виявлено підвищений рівень ІІ-8 у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки, що достовірно ( $p < 0,0001$ ) перевищував такий у жінок групи контролю. Натомість показники рівня ІІ-10 у пацієток усіх груп знаходились у межах референтних значень і лише у жінок основної групи достовірно ( $p = 0,0353$ ) відрізнявся від вмісту цього цитокіну у крові жінок групи контролю.

У пацієток з рецидивом ЕЦЕ, у яких було діагностовано інфікування 3 та більше генотипами ВПЛ, а також тих жінок, у яких рівень вірусного навантаження виявився вищим 5 Іg на 100 тисяч клітин людини, рівень Іg А виявився у середньому вищим у порівнянні із таким в основній та групі порівняння, натомість вміст Іg М та Іg G – нижчими, причому лише у пацієток з підвищеним вірусним навантаженням середній рівень Іg М незначно перевищував верхню межу норми показника, що свідчить про зниження реактивності гуморальної ланки імунітету у цієї групи жінок. Рівень ІІ-8 виявився підвищеним, однак усе ж нижчим, ніж середні показники у межах груп 1 та 2, рівень ІІ-10 знаходився у межах референтних значень.

Аналіз отриманих на даному етапі дослідження результатів обстеження підтвердив необхідність формування персоніфікованого комплексного діагностично-лікувального алгоритму з урахуванням як факторів ризику виникнення рецидиву ЕЦЕ, так і його етіопатогенетичних механізмів з метою підвищення ефективності лікувальних заходів та превенції повторного виникнення ЕЦЕ у подальшому.

Враховуючи виявлені зміни у стані вагінальної мікробіоти, значну частку цервікальних та вагінальних запальних процесів на І етапі лікування пацієткам підгрупи 1А було призначено відповідну етіотропну терапію, що включала застосування препаратів Депантол та Пробізі Феміна. Додатково жінкам, у яких було діагностовано порушення стану гормонального гомеостазу було призначено також Тазалок. Для забезпечення оптимальних умов для епітелізації шийки матки на ІІ етапі лікування призначали песарії Фемхіл.

Після завершення I етапу лікування контролювали стан біоценозу піхви, по завершенні II етапу – виконували кольпоскопію, цитологічне дослідження та оцінку стану вагінальної мікробіоти, через 3 місяці після завершення лікування - кольпоскопію, цитологічне дослідження, оцінку стану вагінальної мікробіоти та імуно-гормонального гомеостазу і через відповідно 6 та 12 місяців після завершення лікування - кольпоскопію, цитологічне дослідження, оцінка стану вагінальної мікробіоти та ВПЛ-тестування.

З огляду на виявлений достатньо високий індекс вірусного інфікування та наявність відповідних вірус-індукованих змін шийки матки у пацієнок підгрупи 1В у лікувальну програму було введено виконання кріодеструкції патологічно зміненої ділянки шийки матки; для підготовки до даної інтервенції у комплекс лікувальних заходів було включено призначення препаратів Епігалін та Депантол у передопераційному періоді з контролем стану біоценозу піхви та бактеріоскопічним дослідженням.

Після виконання кріодеструкції з метою створення оптимальних умов для репарації шийки матки призначали препарат Фемхіл. У подальшому кольпоскопічний контроль епітелізації дефекту шийки матки здійснювався на 7-му, 14-ту, 21-шу та 30-ту добу після кріохірургічного лікування.

Надалі тактика ведення даної групи пацієнок відповідала такій у жінок підгрупи 1А і включала: контрольний огляд через 3 місяці після завершення лікування з виконанням кольпоскопії, цитологічного дослідження, оцінки стану вагінальної мікробіоти та імуно-гормонального гомеостазу і через відповідно 6 та 12 місяців після завершення лікування - кольпоскопію, цитологічне дослідження, оцінка стану вагінальної мікробіоти та ВПЛ-тестування. При клінічній оцінці ефективності I етапу лікування у пацієнок підгруп 1А та 2А, де домінуючими виступали явища цервіциту, вагініту та порушення стану мікробіоти піхви, відзначено суттєву редукцію скарг та ефективну деконтамінацію слизових оболонок піхви.



В обох клінічних підгрупах відзначено також нормалізацію показників біоценозу піхви, що достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись від їх значень до лікування. Також констатовано достовірно нижчі середні значення кількості лейкоцитів ( $p = 0,0159$ ) та рівня рН піхвового середовища ( $p = 0,0009$ ) після лікування у пацієток підгрупи 1А у порівнянні із цими ж показниками у жінок підгрупи 2А. У пацієток підгрупи 1В відзначено достовірно ( $p = 0,0001$ ) меншу тривалість лімфореї – у середньому  $20,87 \pm 0,25$  днів, натомість у пацієток підгрупи 2В цей показник склав  $23,90 \pm 0,70$  днів. У пацієток підгрупи 1В повна епітелізація шийки матки була досягнута достовірно ( $p = 0,001$ ) швидше – у середньому на  $30,63 \pm 0,27$  добу, натомість у пацієток підгрупи 2В – на  $32,57 \pm 0,48$  добу.

Вкрай важливим критерієм оцінки ефективності запропонованого лікувального алгоритму ми вважали елімінацію ВПЛ. Згідно отриманих результатів, найбільш суттєве зниження детекції ВПЛ відбулось через 6 місяців після отриманого лікування, а частота виявлення вірусу у пацієток, що отримали лікування згідно запропонованої програми була достовірно ( $p = 0,0380$ ) нижчою. Цитологічної норми за Папаніколау вдалось досягти 49 (80,33%) пацієток основної групи та 39 (63,93%) пацієток групи порівняння ( $p = 0,0443$ ). В основній групі після лікування відзначено достовірні ( $p < 0,0001$ ) зміни усіх показників цитологічної картини, як за Папаніколау (підвищення частки I типу мазка і відповідно зниження часток ПА та ПБ типів), так і за термінологічною системою Bethesda (підвищення частки класу NILM та відповідно зниження частки ASC-US).

У подальшому при кольпоскопічному моніторингу, через 3 місяці після завершення лікування повної епітелізації шийки матки було досягнуто у 44 (72,13%) пацієток основної групи та, достовірно рідше ( $p = 0,0256$ ), у 32 (52,46%) жінок групи порівняння; через 6 місяців – у 48 (78,69%) пацієток основної групи та 38 (62,30%) пацієток групи порівняння ( $p = 0,0481$ ); через 12 місяців – у 57 (93,44%) жінок основної групи та 53 (86,89%) жінок групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

Після проведеного лікування у пацієток обох клінічних груп відзначено тенденцію до нормалізації показників імунно-гормонального гомеостазу. Відповідно до отриманого значення ІЕЛ у пацієток усіх підгруп (окрім підгрупи 2А, де констатовано покращення стану (ІЕЛ ~20-59%)) лікування виявилось ефективним, а у пацієток підгрупи 1В середнє значення ІЕЛ відповідало видужанню (ІЕЛ  $\geq$ 90%). Водночас відзначимо, що у пацієток підгрупи 1А лікувальні заходи виявились ефективнішими на 11,65% ( $p=0,0424$ ), а у пацієток підгрупи 1В – на 17,67% ( $p=0,0023$ ) у порівнянні із підгрупами 2А та 2В відповідно.

Ранній рецидив ЕЦЕ шийки матки (протягом 1 року) не був виявлений у жодної із пацієток підгруп 1А та 1В, натомість констатований у 4 (12,90%) пацієток підгрупи 2А та 2 (6,67%) пацієток підгрупи 2В.

Запропонована нами діагностично-лікувальна програма ведення пацієток з рецидивуючою ЕЦЕ шийки матки на тлі інфікування ВПЛ та порушень біоценозу піхви дозволила забезпечити досягнення як суб'єктивного лікувального ефекту (значима редукція скарг), так і нормалізації стану біоценозу піхви, пришвидшити епітелізацію шийки матки, і у випадку застосування консервативної терапії, і у разі інвазійного лікування, сприяла підвищенню елімінації ВПЛ та, відповідно, нормалізації цитологічних і імунно-гормональних показників у порівнянні із традиційними схемами ведення, а також виявилась ефективною щодо превенції рецидиву ЕЦЕ.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання сучасних акушерства та гінекології щодо підвищення ефективності лікування та зниження частоти рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки у жінок з дисбіозом піхви та папіломавірусним інфікуванням шляхом удосконалення діагностики, лікування та профілактики рецидивів патології шийки матки.

1. Встановлено, що рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки найбільш часто частіше реєструється у 71,9% жінок раннього та активного репродуктивного віку. Провідну роль у рецидивуванні ектопії циліндричного епітелію шийки матки відіграють наявність в анамнезі 2 та більше пологів (ВШ=6,11; 95% ДІ: 3,68-10,15,  $p=0,0012$ ), гінекологічних захворювань дисгормонального (ВШ=7,53; 95% ДІ: 2,94-19,31,  $p=0,0338$ ), і запального генезу (ВШ=13,83; 95% ДІ: 5,46-35,03,  $p=0,0080$ ), лапароскопічних та лапаротомних втручань на органах малого тазу (ВШ=4,27; 95% ДІ: 2,04-8,91,  $p=0,0469$ ), симптомний, маніфестний перебіг ектопії шийки матки (ВШ=2,19; 95% ДІ: 1,60-3,00,  $p=0,0172$ ), дисбіотичні процеси статевих органів (ВШ=2,76; 95% ДІ: 1,77-4,31,  $p=0,0260$ ).

2. Доведено, що рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки виникає на тлі кольпіту, цервіциту; порушень мікробіоти піхви - аеробного вагініту, бактеріального вагінозу зі значним поліморфізмом асоціацій мікроорганізмів; змін рН вагінального вмісту зі скороченням пулу лактобактерій; папіломавірусного інфікування у 39,3% пацієнток з наявністю більш ніж у третині випадків трьома генотипами папіломавірусу.

3. Встановлено, що рецидив ектопії шийки матки розвивається на тлі відносної гіперестрогенемії у поєднанні з відотною гіпертестостеронемією і дисгормональної патології репродуктивних органів (патологія ендометрію 26,6%, міома матки 20,5%, аденоміоз 20,5%, кісти яєчників 19,7%) у

поєднанні з розбалансованістю гуморального імунітету (дисбаланс сироваткових імуноглобулінів, прозапальних і протизапальних цитокінів).

4. Доведено, що для пацієток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки характерна наявність склерозування підлеглої пластинки сполучної тканини, гіперплазія і кератоз багат шарового плоского епітелію.

5. Встановлено, що позитивна реакція Ki-67 відзначалась у  $35,3 \pm 2,5$  % жінок з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки, хоча високий ступінь експресії Ki-67 не виявлявся у жодної пацієнтки, мала місце низька експресія Ki-67 переважно в окремих ядрах клітин базального та парабазального шарів, де водночас у  $8,2 \pm 3,3$  % спостерігалась фокальна реакцію на маркер p16INK4a, що вимагає більшої онконастороженості щодо даної верстви пацієток і свідчить про активацію проліферативних процесів в ураженому епітелії.

6. Застосування у веденні пацієток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки розроблених диференційованих діагностично-лікувальних алгоритмів дозволяє забезпечити більш швидку повну редукцію скарг, пришвидшити епітелізацію шийки матки, сприяє підвищенню рівня елімінації вірусу папіломи людини, нормалізації цитологічних, кольпоскопічних, імуно-гормональних показників у порівнянні із традиційними схемами ведення. Індекс ефективності лікування при застосуванні запропонованого диференційованого алгоритму склав в середньому  $80,6 \pm 9,3$  % при  $65,96 \pm 6,3$  % в групі традиційного лікування ( $p < 0,05$ ). Рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки за час спостереження (1,6 року) не був зафіксований в групі пацієток, ведення яких здійснювалось за запропонованим алгоритмом, при 9,8 % в групі порівняння.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діагностичний етап алгоритму ведення пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки повинен включати оцінку чинників виникнення даного епізоду ЕЦЕ, цитологічне дослідження, оцінку стану біоценозу піхви, ВПЛ-тестування (якісне та кількісне), кольпоскопію, УЗД ОМТ, динамічний моніторинг гормонального гомеостазу (у фолікулярну та лютеїнову фазу), оцінку важкості перебігу ЕЦЕ і на підставі отриманих результатів - прицільну біопсію шийки матки, імуногістохімічне дослідження біоптатів (Ki-67, p16INK4a), оцінку імунного статусу.

2. У групу ризику виникнення рецидиву ЕЦЕ шийки матки слід включати пацієнток з наявністю в анамнезі 2 та більше пологів, гінекологічних захворювань дисгормонального генезу (міоми матки), хронічних запальних захворювань матки та додатків, внутрішньоматкових інструментальних втручань, лапароскопічних та лапаротомних втручань на ОМТ, симптомного, маніфестативного перебігу ЕЦЕ та наявністю частих інфекційних захворювань (в анамнезі).

3. Лікувальний етап алгоритму ведення пацієнток з рецидивом ЕЦЕ повинен включати заходи як локальної, так і системної терапії для нормалізації стану вагінальної мікробіоти, показників імуно-гормонального гомеостазу, усунення запальних явищ піхви та шийки матки, елімінації ВПЛ, оптимізації процесів епітелізації шийки матки з використанням засобів з доведеною ефективністю.

4. При виборі тактики неінвазійного лікування рецидиву ЕЦЕ на тлі порушень мікробіоти піхви в умовах кольпіту і/або цервіциту рекомендується застосування наступної схеми: на I етапі - вагінальні супозиторії на основі декспантенолу (D-пантенолу) (0,1 г) та хлоргексидину біглюконату (0,016 г) по 1 супозиторії інтравагінально двічі на день (вранці та ввечері), а також комплексний мультиштамовий пробіотик (основні діючі речовини: *Lactobacillus acidophilus*  $2,0 \times 10^9$  КУО, *Lactobacillus rhamnosus*

2,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus casei* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus reuteri* 2,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus plantarum* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus fermentum* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, *Bifidobacterium bifidum* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, пребіотичне середовище - лактоза) - по 1 капсулі на день протягом 2 тижнів. На II етапі - песарії на основі *Triticum vulgare* (екстракт пшениці звичайної) по 1 песарії інтравагінально на ніч протягом 10 днів на місяць (з початком прийому відразу після завершення чергової менструації) впродовж 3 місяців.

5. У разі застосування інвазійного лікування рецидиву ЕЦЕ на тлі порушень мікробіоти піхви в умовах кольпіту і/або цервіциту та за умов наявності вірус-індукованих змін шийки матки, інфікування декількома типами ВПЛ одночасно, значимого або підвищеного рівня вірусного навантаження, низького або середнього рівня експресії Ki-67 і/або фокальної реакції з маркером p16INK4a рекомендовано застосування наступної схеми: за 2 тижні до кріохірургічного лікування та протягом наступних 3 місяців препарат на основі індол-3-карбінолу (200 мг) та епігаллокатехін-3-галлату (45 мг) по 1 капсулі тричі на добу; за 10 днів до кріодеструкції - вагінальні супозиторії на основі декспантенолу (D-пантенолу) (0,1 г) та хлоргексидину біглюконату (0,016 г) по 1 супозиторії двічі на добу (вранці і ввечері); з 5-ої доби після втручання - песарії на основі *Triticum vulgare* (екстракт пшениці звичайної) 1 раз на добу (ввечері) інтравагінально протягом 10 днів.

6. Додатково усім пацієнткам із діагностованими відхиленнями у стані гормонального гомеостазу рекомендовано застосування рослинного негормонального препарату на основі настойки суміші лікарської рослинної сировини (1:10): коренів лабазнику шестипелюсткового (*Filipendula vulgaris* Moench) – 0,28 г, коренів петрушки кучерявої свіжих (*Petroselinum radix*) – 0,225 г, коренів селери свіжих (*Arium radix*) – 0,17 г, трави підмареннику справжнього (*Galii herba*) – 0,135 г, трави льонку звичайного (*Linariae herba*) – 0,11 г, квіток нагідок (*Flores Calendulae*) – 0,08 г (екстрагент – етанол 40 %) за наступною схемою – 30 крапель препарату розвести у ½ склянки кип'яченої води та приймати за 30 хв до їжі тричі на добу протягом 3 місяців.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамовских О С, Телешева Л Ф, Долгушина В Ф. [и др.] (2014) Уровни цитокинов в цервикальной слизи и периферической крови при ВПЧ-ассоциированном хроническом цервиците. Цитокины и воспаление. 13(1):85.
2. Аль касы Мей Гази (2014) Особливості бактеріально-мікотичного дисбіозу у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини високого онкогенного ризику, які хворі на цервіцит, ерозію і дисплазію шийки матки. Патологія. 2(31):25–29.
3. Андосова Л Д. (2014) Клинико-лабораторные аспекты в оценке заболеваний шейки матки при папилломавирусной инфекции. Автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика». Нижний Новгород:46.
4. Андреева Н А, Коблова О В. (2014) Диагностические критерии фоновых процессов шейки матки, ассоциированных вирусной инфекцией. Сборник статей Международной научно-практической конференции «Новые задачи медицины и пути их решения», 29 декабря 2014 г. Уфа:68.
5. Ашырбекова В Б, Долгая Г В. (2014) О лечении доброкачественных заболеваний шейки матки (обзор литературы). Вестник КРСУ. 14(4): 32-35.
6. Баггиш М. (2008) Кольпоскопия. Атлас-справочник. М.:340.
7. Бебнева ТН. (2008) Лейкоплакия шейки матки // Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ:384 с.
8. Бебнева Т Н, Роговская С И, Минкевич К В. (2013) Шейка матки в эпицентре контраверсий. Status Praesens. 2:24-29.
9. Бенюк В О, Щерба О А, Неймарк О С. [та ін.] (2013) Особливості перебігу та комплексного лікування мікст-інфекції піхви і шийки матки. Здоров'я України. 22(323):47-48.

10. Бисага Н Ю (2015) Акушерські та перинатальні аспекти доброякісної патології шийки матки. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 1(51): 178-181.
11. Бобрицкая В В. (2015) Патогенетическая терапия вирусассоциированных заболеваний в гинекологической практике. Здоровье женщины. 4(110):37-42.
12. Борзенко Е В, Кашуба Э А, Чернецова Л Ф. (2008) Роль воспаления в патогенезе заболеваний шейки матки. Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее»:176.
13. Буртушкина Н К. (2009) Методы лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. Сибирский медицинский журнал. 4:16-21.
14. Веропотвелян П Н, Веропотвелян Н П, Яручик С П. [и др.] (2012) Современные молекулярные методы диагностики папилломавирусной инфекции. Медицинские аспекты здоровья женщины. 5:10-14.
15. Вишнякова С В (2013) Состояние шейки матки после деструктивных методов лечения. Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума: 271–272.
16. Возникевич И Г, Кононов А В, Рудакова Е Б. (1991) Хроническое воспаление и местный иммунитет эктоцервикса при железистых псевдоэрозиях и в условиях терапии низкочастотным ультразвуком. Межинститутский сб. науч. тр.:40-44.
17. Волошина Н Н, Луценко Н С. (1998) Комплексное криохирургическое лечение фоновых заболеваний шейки матки при папилломавирусном инфицировании. Проблемы криобиологии. 2: 64–67.
18. Волошина Н В. (2009) Организация и мониторинг скрининга патологии шейки матки. Жіночий лікар. 6:30-33.
19. Волошина Н Н. (2010) Особенности репарации шейки матки после комплексного лечения. Запорожский медицинский журнал. 12 (5): 84–87.



20. Волошина Н Н. (2010) Роль ВПЧ тестов в диагностике и мониторинге цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Сучасні медичні технології. 4:64-68.

21. Волошина Н В. (2008) Современные аспекты скрининга патологии шейки матки. Жіночий лікар. 3:16.

22. Гавриленко Е В, Красноженов Е П, Агаркова Л А. [и др.] (2008) Изменение местной противoinфекционной защиты репродуктивного тракта у женщин с эктопией шейки матки. Сибирский медицинский журнал. 4(1):48-50.

23. Гнатко О П, Скурятіна Н Г, Бережна Т А. (2018) Діагностичне значення маркерів проліферації у визначенні ступеня важкості передракових станів шийки матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1:56-61. DOI: 10.11603/24116-4944.2018.1.8736.

24. Говсеев Д О. (2014) Деякі імунологічні та мікроциркуляторні зміни у жінок з ектопією шийки матки та їх корекція. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 1/2(33/34):90-91.

25. Говсеев Д А (2014) Иммунологические аспекты диагностики и лечения эктопий шейки матки. Экспериментальна і клінічна медицина. 1: 120-123.

26. Говсеев Д А. (2014) Оптимизация комплексных подходов к хирургическому лечению цервикальной эктопии в современной гинекологической практике. Харківська хірургічна школа. 1(64):82-86.

27. Говсеев Д А, Скорбач Е И, Дынник А А. (2014) Оценка эффективности современных диагностических подходов к проблеме доброкачественной патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Медицина сьогодні і завтра. 2/3:128-133.

28. Грибова С Н, Захарова Н Б, Хворостухина Н Ф. [и др.] (2015) Состояние локальной иммунной системы шейки матки при хроническом неспецифическом цервиците у женщин репродуктивного возраста.

Современные проблемы науки и образования. 4. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20944>.

29. Гришанович Р В. (2013) Фотодинамическая терапия осложненных форм цервикальной эктопии. Автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Минск:27.

30. Дамиров М М. (2011) Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. М:320.

31. Довлетханова Э Р (2013) Эффективность и приемлемость иммуномодуляторов в лечении хронических цервицитов. Медицинский совет. 6:42–44.

32. Должиков А А. (2013) Проблемы организации и методов скрининга рака шейки матки. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 9:7-13.

33. Донская Ю В, Потапов В А, Медведев М В. (2014) Стратегия лечения сочетанных гормонозависимых заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Здоровье женщины. 89(3):62-65.

34. Дорохова ОВ. (2007) Діагностичне та прогностичне значення експресії маркерів при диспластичних та неопластичних процесах шийки матки (імуноморфологічні аспекти). Автореф. дис. ... канд. мед. наук.. - Д.: 20 с.

35. Ерош В А, Вязовая А Л, Нарвская О В. (2013) Повреждение плоского эпителия шейки матки при папилломавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 1(3):79-82.

36. Жук С І, Кошмеринська А М, Таран О А. (2013) Сучасна ДНК-діагностика папіломавірусної інфекції. Здоровье женщины. 3:164-167.

37. Журкова И В. (2010) Опыт лечения доброкачественных заболеваний шейки матки, обусловленных вирусом папилломы человека. Проблемы репродукции. 16(5):64-66.

38. Зароченцева Н В (2008) Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактики ведения). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.:45.
39. Змитрович ОА. Основные планиметрические и количественные показатели у детей и взрослых при ультразвуковых исследованиях. Минск: БелМАПО; 2009. 32 с.
40. Иванов И И, Попова Е В, Пругло А К. (2007) Состояние репродуктивного здоровья у девочек-подростков. Вестн. физиотерапии и курортологии. 13(2):47-50.
41. Игнатьева С Н. (2015) Оценка иммунореактивности у женщин-северян с фоновыми заболеваниями шейки матки. Здоровье и образование в XXI веке. 17(7):5-7.
42. Иевлева Н Ф, Чижова Г В, Пермина Н Е. (2013) Сравнительная эффективность различных методов лечения заболеваний шейки матки. Дальневосточный медицинский журнал. 3:32-34.
43. Каухова Е Н, Лугуева А Ю, Панкова О Ю. (2005) Алгоритм обследования больных с доброкачественными заболеваниями шейки матки. Рос. вестн. акушеров-гинекологов. 3: 66.
44. Кедрова А Г, Леваков С А, Челнокова Н Н. (2014) Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Акушерство и гинекология. 8:88-93.
45. Кисина В И. (2014) Инфекции, передаваемые половым путем. Протоколы ведения больных. НЬЮДИА-МЕД:264.
46. Коблош Н Д. (2014) Мікробіологічні та цитологічні паралелі стану шийки матки за наявності папіломовірусного інфікування. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1:138-141.
47. Коблош Н Д. (2014) Оптимізація діагностики патології шийки матки у жінок репродуктивного віку. Журнал Гродненського державного медичного університету. 1:82-85.

48. Коколина В Ф, Колубаева И В (2014) Медико-социальная характеристика девочек-подростков с врожденной эктопией шейки матки. Педиатрия. 3:130-133.
49. Кондратюк В К, Ємець Н О, Дола О Л. [та ін.] (2013) Сучасні можливості діагностики патологічних процесів шийки матки. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2(65):62-64.
50. Кондратюк В К, Лісяна Т О, Коблош Н Д. (2012) Стан мікроекології статевих шляхів у жінок з доброякісною патологією шийки матки. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 75(4): 86-91.
51. Кондрик Н И. (2008) Патология матки. М:334.
52. Короленкова Л И, Степанова Е В, Борышников А Ю. (2010) Молекулярно-биологические маркеры пролиферации и апоптоза как факторы пролиферации цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки. Российский биотерапевтический журнал. 9(4):11-16.
53. Коханевич Е В. (2009) Патология шейки и тела матки. Гидромакс:352.
54. Крылова АВ, Мельникова ЛВ, Осипова ЕВ, Балакина ИВ, Беренштейн НВ. Эхография репродуктивной системы женщин в норме. Пенза: ГОУ ДПО ПИУ; 2011. 36 с.
55. Кузнецова ЛЭ. (2016). Доброкачественные, фоновые и предраковые заболевания шейки матки. Медицинские новости. 4 (259), 47-51.
56. Кудлай О М, Соловей В В, Мошина О В. (2013) Сучасний стан діагностики та лікування ерозії шийки матки. Медицинские аспекты здоровья женщины. 5(69):53-57.
57. Куликов И А. (2011) Особенности патологии шейки матки во время беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 24 с.
58. Купчак І М. (2014) Оптимізація лікування доброякісної патології шийки матки, асоційованої з папіломавірусною інфекцією, у жінок, що не народжували. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 1/2(33/34):208-212.

59. Купчак І М. (2015) Оцінка вагінального біоценозу у жінок, що не народжували, з доброякісною патологією шийки матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1:139-141.
60. Купчак І М, Генік Н І. (2015) Клінічна характеристика жінок з ектопією шийки матки, що не народжували. Актуальні проблеми сучасної медицини. 15(4): 175-180.
61. Леваков С А, Кедрова А Г, Кожурина Е В. [и др.] (2012) Современная кольпоскопия - неотъемлемый компонент диагностики фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 12(2): 85-89.
62. Лемякина Е В. (2014) Роль оценки полиморфизма генов цитокинов в оптимизации лечения хронических неспецифических цервицитов. Автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Волгоград:26.
63. Лещева Т В, Зіненко Т А. (2013) Тактика лікування рецидивних фонівих захворювань шийки матки у жінок, які не народжували. Здоров'я жінщини. 9(85):129-130.
64. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. (1995) Том 1, часть 2. М.:631.
65. Мельникова А Г, Беяковский В Н, Волченко А Н. [и др.] (2014) Частота инфицирования вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска женщин с наличием эктопии цервикального эпителия. Научные стремления. 4(12):57-61.
66. Муслимова С А. (2010) Локальный иммунный статус женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки. Наука и современность. 3-1:191-195.
67. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». URL: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20041231\\_676.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html).

68. Никитина Е Г, Видяева И Г, Уразова Л Н. [и др.] (2011). Выявление и количественное определение различных типов вируса папилломы человека высокого онкогенного риска у женщин Томской области. Вестник Томского государственного университета. 346:161-164.
69. Нургалиева Д А. (2013) Лечение эрозии, эктопии шейки матки в амбулаторных условиях. Батыс Қазақстан медицина журналы. 1-2(38):118-120.
70. Овсянкина Н Л. (2011) Клинико-диагностические аспекты эктопии шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией. Автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». М:18.
71. Овсянникова Т В, Макаров И О, Шешукова Н А. [и др.] (2013) Заболевания шейки матки. Клиника, диагностика, лечения: уч. пособие для врачей. Медпресс-информ:64.
72. Огризко И Н. (2015) Оптимизация тактики ведения пациентов с эктопией шейки матки. Автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Витебск: 24.
73. Огризко И Н, Семенов Д М. (2013) Распространенность и клинические формы эктопии шейки матки среди женщин репродуктивного возраста. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 12(3):72-77.
74. Озолия Л А. (2015) Ведение пациенток с осложненной формой эктопии шейки матки. Здоровье женщины. 3:56-59.
75. Павлушенко С Д (2014) Вплив комбінованої терапії рецидивуючих доброякісних захворювань шийки матки на стан місцевого імунітету та мікробіоти піхви. Український медичний альманах. 17(3):120-123.
76. Павлушенко С Д. (2014) Рецидив доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста: вновь

возникшая патология или неэффективное лечение первичного эпизода. Репродуктивная медицина. 1-2:30-32.

77. Панченко В В. (2014) Клинико-морфологическая характеристика, оптимизация диагностики и лечения осложненной эктопии цилиндрического эпителия шейки матки. Автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Ч:21.

78. Потапов В О, Стрельцова Т Р. (2007) Особливості рецепторного апарату епітелію шийки матки у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини, що застосовують оральні контрацептиви. Медичні перспективи. 12(3):50.

79. Прилепская В Н. (2005) Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Медпресс-информ:432.

80. Прилепская В Н. (2008) Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.:385.

81. Прилепская В Н, Назарова Н М, Новикова Е П. [и др.] (2013) Иммунологические и молекулярно-биологические маркеры, ассоциированные с хроническим цервицитом (обзор литературы). Гинекология. 15(3):46–51.

82. Прилепская В Н, Роговская С И, Межевитинова Е А. (2006) Кольпоскопия. Практическое руководство. М:104.

83. Прилепская В Н, Рудакова Е Б, Кононов А В. (2002) Эктопии и эрозии шейки матки. М:176.

84. Радзинский Е В. (2006) Перинеология: болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. М.:336.

85. Радзинский В Е, Буянова С Н, Манухин И Б. [и др.] (1997) Патология влагалища и шейки матки. М:272.

86. Резниченко Н А, Белявцева Е Ф. (2013) Диагностика и лечение патологии шейки матки, ассоциированной с сексуально-трансмиссивными заболеваниями. Здоровье женщины. 10(96):39-42.

87. Роговская С И. (2014) Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология. *Consilium Medicum*. 16(6):51-55.
88. Роговская С И. (2014) Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. *ГЭОТАР-Медиа*:192.
89. Роговская С И. (2016) Практическая кольпоскопия. М:256.
90. Роговская С И, Липовая Е В. (2016) Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. М.:342.
91. Роговская С И, Подзолкова В Н, Бебнева Т Н. [и др.] (2015) Лечение заболеваний шейки матки, влагалища и наружных половых органов методами широкополосной радиоволновой хирургии и аргоноплазменной абляции: пособие для врачей. Екатеринбург:48.
92. Роговская С И, Подзолкова Н М, Минкина Г Н. [и др.] (2012) Новое в кольпоскопии. *Жіночий лікар*. 3: 24-27.
93. Рудакова Е Б. (2012) Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз. *Здоровье женщины*. 5:26-28.
94. Рудакова Е Б. (1996) Псевдоэрозия шейки матки (клиника, диагностика, лечение) Автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». М:41.
95. Русакевич П С. (2005) Системный патогенетический подход к диагностике и лечению доброкачественных (фоновых) и предраковых заболеваний шейки матки. Мн:268.
96. Русакевич П С, Фокина Н П. (2006) Эктопии шейки матки (современное состояние проблемы). *Охрана материнства и детства*. 1(7):88-93.
97. Русакевич П С, Фокина Н П. (2006) Эктопия шейки матки (современное состояние проблемы) часть 2. *Охрана материнства и детства*. 2(8):91-98.
98. Савельева Г М, Сухих Г Т, Манухин И Б. (2013) Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: 704.



99. Сидорова И С, Атабиева Д А. (2013) Методы исследования шейки матки у беременных. Акушерство, гинекология и репродукция. №7(2): 15-19.
100. Сидорова ИС, Леваков СА. (2006) Фоновые и предраковые процессы шейки матки. МИА:96 с.
101. Стрижаков А Н, Белоцерковцева Л Д, Буданов П В. (2014) Системный подход к выбору клинического решения при вульвовагинальных инфекциях. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 13(1):60–66.
102. Суханова АА. (2009) Лечение патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста при хронических неспецифических заболеваниях половых органов. Здоровье женщины. 2 (38):138–142.
103. Татарчук Т Ф, Тутченко Т Н. (2013) Патология шейки матки: какие задачи стоят перед врачом гинекологом? Репродуктивная эндокринология. 1(9):39-48.
104. Титмуш Э, Адамс К. (2015) Шейка матки. Цитологический атлас. Практическая медицина: 490.
105. Троиц Е Б, Минкевич К В, Птушкина Л Ю (2013) Деструктивные методы лечения шейки матки – как улучшить результаты. Практическая медицина. 7(76):250-258.
106. Фомина ОА. (2009) Микрофлора влагалища при эктопиях шейки матки. Медицинские проблемы жизнедеятельности организма в норме, патологии и эксперименте. Материалы I Региональной науч.-практ. конф. «Научный потенциал молодежи – будущему Мордовии». Саранск,10: 64.
107. Фомина О А. (2012) Нарушения репаративных процессов и их коррекция при эктопиях шейки матки. Автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Саранск:19.
108. Хамошина М Б. (2014) Микробиом влагалища и вагинальные инфекции: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. 11:40-44.

109. Хворостухина Н Ф. (2014) Анализ причин рецидивирования эктопии шейки матки после коагуляции. *Фундаментальные исследования*. 10(3):562-566.

110. Хворостухина Н Ф, Михеева Ю В, Новичков Д А (2014) Значение хронических урогенитальных инфекций в генезе рецидива эктопии шейки матки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 5:155-156.

111. Хмельницкий ОК. (1994) Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб.: СОТИС:480 с.

112. Чайка В К, Носенко О М, Апанасенко Н О. [та ін.] (2013) Фонові та передракові захворювання шийки матки у жінок репродуктивного віку на тлі папіломавірусної інфекції високого онкогенного ризику: діагностика, лікування, профілактика. *Здоров'я України*. 1:14-17.

113. Чубей Г В, Корнацька А Г. (2017) Оптимізація лікування патології шийки матки запального генезу в жінок репродуктивного віку. *Репродуктивна ендокринологія*. 4:73-75.

114. Шабалова И П. (2013) Цитологический атлас: критерии диагностики заболеваний шейки матки. *Триада-Х*:113.

115. Шахбазова В А, Сороченко А А. (2016) Влияние эктопии шейки матки на течение беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 4. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24974>.

116. Шефер В В, Крутова В А, Чуприненко Л М [и др.] (2018) Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища. *Кубанский научный медицинский вестник*. 25(2):149-155. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-149-155.

117. Шпакова О А. (2005) Эффективность новых технологий в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки. Автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Воронеж:28.

118. Шпікула Н Г, Деркач С А, Воронкіна І А. [та ін.] (2014) Генітальні та папіломавірусна інфекції як фактор ризику цервіцитів, ерозій і дисплазій шийки матки. Інфекційні хвороби. 3:71-76. DOI: 10.11603/1681-2727.2014.3.3933

119. Щербакова Н В. (2011) Прогнозирование рецидивов эрозии шейки матки при цитолитическом вагинозе, вызванном лактобактериями. Материалы IV-ой междисциплинарной научно-практической конференции кафедры дерматовенерологии КГМУ:267-270.

120. Щербина М О, Говсеєв Д О. (2014) Нові підходи до корекції мікроциркуляторних та імунологічних порушень у жінок з ектопією шийки. Молодий вчений. 7(10):136-138.

121. Щербина Н А, Говсеєв Д А. (2014) Новые подходы к повышению эффективности диагностики и лечения эктопии шейки матки. Здоровье женщины. 5(91):34-36.

122. Щербина Н А, Говсеєв Д А. (2014) Новые пути оптимизации ведения больных с эктопией шейки матки с учетом некоторых иммунологических особенностей. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 26(11)(182): 102-104.

123. Щербина Н А, Говсеєв Д А. (2014) Современные клиничко-патогенетические аспекты диагностики и лечения пациенток с эктопией шейки матки. Міжнародний медичний журнал. 20(2):58-64.

124. Юнгер В І, Макарчук О М. (2010) Фонові процеси шийки матки: деякі патогенетичні аспекти проблеми та сучасні методи лікування. Архів клінічної медицини. 1:14-18.

125. Юнгер В І, Макарчук О М, Ілик О Д. [та ін.] (2012) Особливості локального імунітету при фонових процесах шийки матки, асоційованих з генітальною патологією. Таврический медико-биологический вестник. 15(2):230-232.

126. Bangal V B, Patil N A, Gavhane S P. [et al.] (2014) Colposcopy guided management of cervical erosions in rural population. *Sch J App Med Sci.* 2(1C):261-265.
127. Banks L, Pim D, Thomas M. (2012) Human tumour viruses and the deregulation of cell polarity in cancer. *Nat Rev Cancer.* 12(12): 877-886. DOI: 10.1038/nrc3400.
128. Baseman J G, Koutsky L A. (2005) The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 32(1):16-24. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.12.008.
129. Bayram A, Erkiılıç S, Balat Ö. [et al.] (2011) Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in Non-Neoplastic Cervical Tissue Lesion: Cervical Erosion. *J. Med. Virol.* 83:1997–2003. DOI: 10.1002/jmv.22218.
130. Beca F, Pinheiro J, Rios E. (2014) Genotypes and prevalence of HPV single and multiple concurrent infections in women with HSIL. *Diagn Cytopathol.* 42:919-923. DOI: 10.1002/dc.23143.
131. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D. (2010) Conjunctive p16 (INK4a) testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 133(3):395-406. DOI: 10.1309/AJCPXSVCDZ3D5MZM.
132. Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M. [et al.] (2014) The clinical impact of using p16INK4a immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments. *Int. J. Cancer.* 136:2741-2751. DOI: 10.1002/ijc.28900.
133. Borgdorff H, Gautam R, Armstrong S D. [et al.] (2015) Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier. *Mucosal Immunol.* 9(3):621–633. DOI: 10.1038/mi.2015.86.
134. Borgdorff H, Tsvitshivadze E, Verhelst R. [et al.] (2014) Lactobacillus-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence

and genital HIV viral load in African women. *ISME J.* 6:38-44. DOI: 10.1038/ismej.2014.26.

135. Bornstein J, Bentley J, Bösze P. [et al.] (2012) 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 120(1):166-72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c.

136. Bouchard-Fortier G, Paszat L, Murphy K J. (2013) Management of abnormal cervical cytology screening in adolescent and young women in Canadian colposcopy centre: a descriptive analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 35(2):149-155. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)31020-3.

137. Bowring J, Strander B, Young M. [et al] (2010) The Swede score: evaluation of a scoring system designed to improve the predictive value of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 14(4):301-305. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3181d77756.

138. Branca M, Ciotti M, Santini D. [et al.] (2004) p16 INK4a expression is related to grade of CIN and high-risk human papillomavirus but does not predict virus derange after conization or disease outcome. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 23(4):354-365. DOI: 10.1097/01.pgp.0000139639.79105.40.

139. Bright P, Turner A, Morrison C. (2011) Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. *Contraception.* 84:512-519. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.02.002.

140. Bruni L, Diaz M, Castellsague X. [et al.] (2010) Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: metaanalysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 202: 1789-1799. DOI: 10.1086/657321.

141. Castle P E, Jeronimo J, Schiffman M. [et al.] (2006) Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res.* 66:1218-1224. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3066

142. Casey P M, Long M E, Marnach M L. (2011) Abnormal cervical appearance: what to do, when to worry? *Mayo Clin Proc.* 86(2):147-150. DOI: 10.4065/mcp.2010.0512.

143. Cavalcante DM, Linhares IM, Pompeu MM [et al.] (2012) The utility of p16 INK4a and Ki-67 to identify high-grade squamous intraepithelial lesion in adolescents and young women. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 55(3):339-342. DOI: 10.4103/0377-4929.101740.

144. Cekmez Y, Sanlikan F, Göcmen A. [et al.] (2016) Is cryotherapy friend or foe for symptomatic cervical ectopy? *Med Princ Pract*. 25:8-11. DOI: 10.1159/000441433.

145. Clarke M A., Rodriguez A C., Gage J C. [et al.] (2012) A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect. Dis.* 12 (33):1286-1292. DOI: 10.1186/1471-2334-12-33.

146. Clemetson D B, Moss G B, Willerford D M [et al.] (1993) Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions: prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. *The Journal of the American Medical Association* 1993. 269(22):2860–2864.

147. Collier A C, Handsfield H H, Ashley R. (1995) Cervical but not urinary excretion of cytomegalovirus is related to sexual activity and contraceptive practices in sexually active women. *J Infect Dis*. 171: 33-38.

148. Cotarcea S, Stefanescu C, Adam G. [et al.] (2016) The importance of ultrasound monitoring of the normal and lesional cervical ectropion treatment. *Current Health Sciences Journal*. 42(2):188-196. DOI: 10.12865/CHSJ.42.02.11.

149. Cox C, McKenna J P, Watt A P. [et al.] (2015) New assay for *Gardnerella vaginalis* loads correlates with Nugent scores and has potential in the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Med Microbiol*. 64(9):978-984. DOI: 10.1099/jmm.0.000118.

150. Critchlow C W, Wolner-Hanssen P, Eschenbach D A. [et al.] (1995) Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching. *Am J Obstet Gynecol*. 173:534-543.

151. Darwish A M M, Zahran K M. (2013) Trichloroacetic acid application versus spray monopolar diathermy for treating benign cervical lesions: a

randomized controlled clinical trial. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 17(3): 248-254. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31827527e3.

152. De Luca Brunori I, Facchini V, Filippeschi M. [et al.] (1994) Cell-mediated immunity in the course of cervical ectropion. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 21:105-107.

153. De Vuyst H, Claeys P, Njiru S. [et al.] (2005) Comparison of pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 89:120-126. DOI: 10.1016/j.ijgo.2005.01.035.

154. Deleré Y, Schuster M, Vartazarowa E. [et al.] (2011) Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes in women aged 20 to 30 years. *J Clin Microbiol*. 49(10):3519-3522. DOI: 10.1128/JCM.01026-11.

155. Denslow S A, Rositch A F, Firnhaber C. [et al.] (2014) Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int. J. STD AIDS*. 25(3):163-177. DOI: 10.1177/0956462413491735.

156. Dimitrov G, Talevska B, Nikolovski S. [et al.] (2013) HPV status after cold knife conization. *Akush. Ginekol. (Sofia)*. 52(2):65-68.

157. Doan H Q, Ramírez-Fort M K, Rady P L. (2014) Viral oncogenesis. *Curr Probl Dermatol*. 45:33-46. DOI: 10.1159/000355961.

158. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. (2011) Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*. 118(10): 1163–1170. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03020.

159. Doorbar J. (2006) Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 110: 525-541. DOI: 10.1042/CS20050369.

160. Doorbar J, Egawa N, Griffin H. [et al.] (2015) Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 1:2-23. DOI:10.1002/rmv.1822.

161. Dowe G, Smikle M, King S D. [et al.] (1999) High prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infection in women presenting in different clinical

settings in Jamaica: implications for control strategies. *Sexually Transmitted Infections*. 75(6):412–416.

162. Eleutério J Jr, Giraldo P C, Gonçalves A K. [et al.] (2007) Prognostic markers of high-grade squamous intraepithelial lesions: the role of p16INK4a and high-risk human papillomavirus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 86:94-98. DOI: 10.1080/00016340601089727.

163. Franceschi S. (2015) Past and future of prophylactic ablation of the cervical squamocolumnar junction. *Ecancer*. 9:527. DOI: 10.3332/ecancer.2015.527.

164. Gillet E., Meys J F, Verstraelen H. [et al.] (2011) Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect. Dis*. 11 (10):1287-1295. DOI: 10.1186/1471-2334-11-10.

165. Goldacre M J, Loudon N, Watt B. [et al.] (1978) Epidemiology and clinical significance of cervical erosion in women attending a family planning clinic. *Br Med J*. 1(6115):748-50.

166. Hallam N, Edwards A, Harher G. (1991) Diathermy loop excision: a series of 1000 patients. *J. Gynecol. Surv*. 9:77-82.

167. Hanafi M. Ultrasound diagnosis of adenomyosis, leiomyoma, or combined with histopathological correlation. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2013;6(3):189-93. DOI: 10.4103/0974-1208.121421.

168. Herfs M, Somja J, Howitt B E. [et al.] (2015) Unique recurrence patterns of cervical intraepithelial neoplasia following excision of the squamocolumnar junction. *Int J Cancer*. 136(5):1043-1052. DOI: 10.1002/ijc.28978.

169. Herfs M, Vargas S O, Yamamoto Y. [et al.] (2013) A novel blueprint for ‘top down’ differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia. *J Pathol*. 229(3): 460-468. DOI: 10.1002/path.4110.

170. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A. [et al.] (2012) A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical



cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(26): 10516-10521. DOI: 10.1073/pnas.1202684109.

171. Herrington C. S. (2017) *Essentials of Diagnostic Gynecological Pathology.* Springer: 266.

172. Hua X, Zeng T, Zhang R. [et al.] (2012) Using platelet-rich plasma for the treatment of symptomatic cervical ectopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 119:26-29. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.05.029.

173. Hwang L Y, Ma Y, Miller Benningfield S. [et al.] (2009) Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. *Journal of Adolescent Health.* 44:103–110. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2008.10.006.

174. Hwang L Y, Ma Y, Shiboski S C. (2012) Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women. *J Infect Dis.* 206(4):504-11. DOI: 10.1093/infdis/jis398.

175. Hwang L Y, Scott M E, Ma Y. [et al.] (2011) Higher levels of cervicovaginal inflammatory and regulatory cytokines and chemokines in healthy young women with immature cervical epithelium. *J Reprod Immunol.* 88(1):66-71. DOI: 10.1016/j.jri.2010.07.008.

176. Jahic M, Mulavdic M, Hadzimehmedovic A. [et al.] (2013) Association between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesion of low grade. *Med. Arh.* 67(2): 94-96. DOI: 10.5455/medarh.2013.67.94-96.

177. Jordan J, Singer A, Jones H. [et al.] (2006) *The Cervix.* 2nd ed. Boston: Blackwell Publishing: 65–80.

178. Junior J E, Giraldo P C, Gonçalves A K. [et al.] (2014) Uterine cervical ectopy during reproductive age: cytological and microbiological findings. *Diagn Cytopathol.* 42(5):401-404. DOI: 10.1002/dc.23053.

179. Jyoti R, Gupta P, Rao R. [et al.] (2013) Correlation between colposcopy, cytology, and histopathology in high risk patients for cervical cancer

in perimenopausal women in Himachal Pradesh, India. *J South Asian Federat Menop Soc.* 1(1):21-23.

180. Kurman R J, Hedrick Ellenson L, Ronnett B M. (2011) *Blaustein's pathology of the female genital tract. Sixth Edition.* Springer:1260.

181. Kuroki L M, Bergeron L M, Gao F. (2016) See-And-Treat loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical cytology: are we overtreating? *J. Low Genit Tract Dis.* 20(3):247-251. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000230.

182. Lee V, Tobin J M, Foley E. (2006) Relationship of cervical ectopy to chlamydia infection in young women. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care.* 32(2):104-106. DOI: 10.1783/147118906776276440.

183. Levine W C, Pope V, Bhoomkar A. [et al.] (1998) Increase in endocervical CD4 lymphocytes among women with nonulcerative sexually transmitted diseases. *J Infect Dis.* 177(1):167-174.

184. Li C, Wu M, Wang J. [et al.] (2010) A population-based study on the risks of cervical lesion and human papillomavirus infection among women in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19(10):2655-2664. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0212.

185. Li C, Xiong X, Li Y. [et al] (2013) Therapeutic effects of focused ultrasound in 4,014 patients with symptomatic cervical ectopy. *Ultrasound Med Biol* 39: 604-610. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.11.012.

186. Liu H Q, Wang Y H, Wang L L. [et al.] (2015) p16INK4a and survivin: diagnostic and prognostic markers in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinoma. *Exp Mol Pathol.* 99(1):44-49. DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.04.004.

187. Machado Junior L, Whitaker Dalmaso A, de Carvalho H. (2008) Evidence for benefits from treating cervical ectopy: literature review. *San Paulo Med. J.* 126(2):132-139. DOI: 10.1590/S1516-31802008000200014.

188. Madej J, Basta A, Madej J G. [et al.] (1999) Współczesny model postępowania w przypadkach erythroplakii. [Contemporary model for treatment of erythroplakia]. *Przeegl Lek.* 56(1): 5-13.
189. Martínez G G, Troconis J N. (2014) Natural history of the infection for human papillomavirus: an actualization. *Invest. Clin.* 55(1):82-91.
190. Mitchell L, King M, Brillhart H. [et al.] (2017) Cervical ectropion may be a cause of desquamative inflammatory vaginitis. *Sex Med.* 5(3):212-214. DOI: 10.1016/j.esxm.2017.03.001.
191. Mitra A, MacIntyre D A, Marchesi J R. [et al.] (2016) The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 4:58. DOI: 10.1186/s40168-016-0203-0.
192. Monroy O L, Aguilar C, Lizano M. [et al.] (2010) Prevalence of human papillomavirus genotypes, and mucosal IgA anti-viral responses in women with cervical ectopy. *J Clin Virol.* 47:43-48. DOI: 10.1016/j.jcv.2009.10.008.
193. Morrison C S, Bright P, Wong E L. [et al.] (2004) Hormonal contraceptive use, cervical ectopy, and the acquisition of cervical infections. *Sex Transm Dis.* 31:561–567. DOI: 10.1097/01.olq.0000137904.56037.70.
194. Mostad S B. (1998) Prevalence and correlates of HIV type 1 shedding in the female genital tract. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1:11-15.
195. Murta E F. (2014) Chlamydia trachomatis, human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervical neoplasia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 289(6):70-73. DOI: 10.1007/s00404-014-3170-3.
196. Musakhodjaeva D, Nuraliev N, Fayzullaeva N. [et al.] (2014) Immunomodulatory effects of papain in patients with cervical ectopies. *International Journal of Public Health Science.* 3(2): 81-86. DOI: 10.11591/.v3i2.4678.
197. Narin R, Narin M A, Nazik H. [et al.] (2015) The importance of size of cervical ectopy to predict postcoital bleeding: is there any cut-off value? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015. 42 (2): 195-198.

198. Nayar R, Wilbur D. (2015) The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer: 321.
199. Nomelini R S, Kamikabeya T S, Adad S J. (2012) Frequency of recurrence after surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 1-3. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 33(3):245-248.
200. Nugent R P, Krohn M A, Hillier S L. (1991) Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 29(2):297-301.
201. Pace TWW, Raison CL, Miller AH. (2009) Neuroendocrine-immune interactions: implications for health and behavior. *Hormones, Brain and Behavior* (2nd ed.) / D.W. Pfaff, A.P. Arnold, S.E. Fahrbach et al. (ed.). – San Diego. Academic press:2597–2634.
202. Patil P, Sharma P. (2017) Colposcopic evaluation of cervical erosion in symptomatic women. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 6(6):2207-2211. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20172025.
203. Peyton F W, Peyton R R, Anderson V L. [et al.] (1978) The importance of cauterization to maintain a healthy cervix. Long-term study from a private gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol.* 131(4):374-380.
204. Plourde P J, Pepin J, Agoki E. [et al.] (1994) Human immunodeficiency virus type 1 seroconversion in women with genital ulcers. *J Infect Dis.* 170(2):313-317.
205. Quaas J, Reich O, Frey Tirri B. (2013) Explanation and use of the colposcopy terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 73(9):904-907. DOI: 10.1055/s-0033-1350824.
206. Rahman T, Tabassum S, Jahan M. [et al.] (2013) Detection and estimation of human papillomavirus viral load in patients with cervical lesions. *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* 39(2):86-90.

207. Reich O, Fritsch H. (2014) The developmental origin of cervical and vaginal epithelium and their clinical consequences: a systematic review. *J Lower Gen Tract Dis.* 18: 358-360. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000023.
208. Rizk DE, Czechowski J, Ekelund L. Magnetic resonance imaging of uterine version in a multiethnic, nulliparous, healthy female population. *J Reprod Med.* 2005;50(2):81-3.
209. Rocha-Zavaleta L, Yescas G, Cruz R M. (2004) Human papillomavirus infection and cervical ectopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 85:259-266. DOI: 10.1016/j.ijgo.2003.10.002.
210. Sarkar P K, Steel P R M. (1996) Routine colposcopy prior to treatment of cervical ectopy: is it worthwhile? *J Obstet Gynaecol.* 16: 96-97.
211. Shakuntala Baliga B. (2011) *Principles and Practice of Colposcopy.* Jaypee Brothers Medical Pub: 295.
212. Silva C, Almeida E C, Cobo Ede C. [et al.] (2014) A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low-grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation. *Sao Paulo Med. J.* 132(2): 92-96. DOI: 10.1590/1516-3180.2014.1322579.
213. Singh V, Parashari A, Satyanarayana L. [et al.] (1999) Biological behavior and etiology of inflammatory cervical smears. *Diagn. Cytopathol.* 20:199-202.
214. Sjøborg K D, Vistad I, Myhr S S. [et al.] (2007) Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 86:423-428. DOI: 10.1080/11038120701208158.
215. Sun YL, Wang CB, Lee CY, Wun TH, Lin P, Lin YH, et al. Transvaginal sonographic criteria for the diagnosis of adenomyosis based on histopathologic correlation. 2010;49(1):40-4. DOI: 10.1016/S1028-4559(10)60007-1.
216. Tang X, Yu J, Li Y. [et al.] (2014) Comparative safety and efficacy of focused ultrasound for cervical ectopy: a meta analyses with 16180 patients. *Value in health.* 17:724. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.040.

217. Tanton C, Weiss H A, Le Goff J. [et al.] (2011) Correlates of HIV-1 genital shedding in Tanzanian women. *PLoS One*. 6(3):e17480. DOI: 10.1371/journal.pone.0017480.
218. Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Madrid-González C. [et al.] (2014) Role of IL-10 and TGF- $\beta$ 1 in local immunosuppression in HPV-associated cervical neoplasia. *World J Clin Oncol*. 5(4): 753-763. DOI: 10.5306/wjco.v5.i4.753.
219. Trejo J, Hernández B, Carrasco J. [et al.] (2003) Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y prevención de cervicovaginitis por bacterias, *Trichomonas* y *Candida*. *Rev. Med. IMSS*. 41:71-76.
220. Ursu A, Sen A, Ruffin M. (2015) Impact of cervical cancer screening guidelines on screening for Chlamydia. *Ann Fam Med*. 13(4):361-363. DOI: 10.1370/afm.1811.
221. Venkatesh K K, Cu-Uvin S. (2013) Assessing the relationship between cervical ectopy and HIV Susceptibility: implications for HIV prevention in women. *Am J Reprod Immunol*. 1:68-73. DOI: 10.1111/aji.12029.
222. Vetrano G, Ciolli P, Carboni S. (2010) Laser vaporization in the management of CIN. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 31(1):83-86.
223. Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das B C. [et al.] (2012) Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch Gynecol Obstet*. 285:771–777. DOI: 10.1007/s00404-011-2155-8.
224. von Knebel Doeberitz M. (2002) New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer*. 38:2229-2242.
225. Xueli T, Zhan G, Youping L. [et al.] (2015) Efficacy and safety of focused ultrasound versus microwave therapy for cervical ectopy: a meta-analysis. *Journal of evidence-based medicine*. 8: 61-74. DOI: 10.1111/jebm.12150.
226. Yang K, Li J, Liu Y. [et al.] (2007) Microwave therapy for cervical ectropion (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 17(4): CD006227. DOI: 10.1002/14651858.CD006227.pub2.

227. Wentzensen N, Walker J L, Gold M A. [et al.] (2015) Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J. Clin. Oncol.* 33(1):83-89. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9948.
228. Workowski K A, Bolan G A. (2015) Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Recommendations and Reports.* 64(3): 140.
229. World Health Organization. (2014) *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*, 2nd ed. Geneva:408.
230. Zhang L, He T, Talal A. [et al.] (1998) In vivo distribution of the human immunodeficiency virus/Simian immunodeficiency virus coreceptors: CXCR4, CCR3, and CCR5. *J Virol.* 72:5035-5045.
231. Zhongxing S, Guilan L, Jia C. [et al.] (2015) Therapeutic effects of traditional Chinese medicine in patients with symptomatic cervical ectopy. *Complementary Therapies in Medicine.* 23:816–820. DOI: 10.1016/j.ctim.2015.10.001.
232. Zhou W Q, Sheng Q Y, Sheng Y H. [et al.] (2015) Expressions of survivin, p16INK4a, COX-2, and Ki-67 in cervical cancer progression reveal the potential clinical application. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 36(1):62-68.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Пирогова ВІ, Мазур ЮЮ, Шурп'як СО, Малачинська МЙ. Оцінювання ефективності препарату Поліжинакс у лікуванні змішаних бактеріальних вагінітів у жінок з ектопією шийки матки. *Здоров'є жінчини*. 2016; 4:102-7.
2. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Сучасні погляди на рецидивування ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;4(1):42-6.
3. Пирогова ВІ, Мазур ЮЮ, Шурп'як СО. Оптимізація тактики ведення пацієнток з ускладненою ектопією шийки матки. *Здоров'є жінчини*. 2017;3:86-92.
4. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Репаративна терапія при рецидивах ускладненої ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. *Здоров'є жінчини*. 2017;10:58-62.
5. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Особливості тактики ведення пацієнток з ектопією шийки матки на тлі аеробного вагініту. *Здоров'є жінчини*. 2018;4:23-29.
6. Мазур ЮЮ. Ультрасонографічні особливості репродуктивних органів у жінок з рецидивом ектопії шийки матки. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;2(144):184-8.
7. Mazur YuYu, Pyrohova VI. Analysis of complicated cervical ectopy clinical course and recurrence. *«EUREKA: Health Sciences»*. 2018; 1:17-26.
8. Мазур ЮЮ. Перспективи застосування препарату «Фемхіл» для оптимізації лікування рецидиву ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Тези за матеріалами: X Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної медицини»; 2016 Лис. 25; Запоріжжя. Запоріжжя, 2016. с. 40-41.



9. Мазур ЮЮ. Рациональні підходи до профілактики рецидивів ектопії шийки матки. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; 2017 Бер. 2-3; Тернопіль. Тернопіль; 2017. с. 55-56.

10. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Оцінка стану біоценозу піхви у пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки в умовах інфікування вірусом папіломи людини. Здоров'я жінчини. 2018;6:37-41.

11. Мазур ЮЮ. До питання рецидиву ектопії шийки матки у жінок пізнього репродуктивного віку. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики»; 2017 Лис. 16-17; Івано-Франківськ-Яремче. Івано-Франківськ; 2017. с. 39-40.

12. Мазур ЮЮ. Клінічна картина ектопії шийки матки у жінок пізнього репродуктивного віку. Матеріали симпозиуму з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу»; 2017 Кві. 6; Львів. Львів; 2016. с. 62-63.

13. Мазур ЮЮ. Клінічні особливості ектопії шийки матки у жінок у менопаузі. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії»; 2017 Жов. 27-28; Львів. Львів; 2017. с. 34-37.

14. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Кольпоскопові особливості шийки матки у жінок репродуктивного віку із вперше виниклою та рецидивом ектопії шийки матки. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2016 Гру. 9; Полтава. Полтава; 2016. с.73-74.

15. Мазур ЮЮ. Порушення вагінального мікробіому як чинник ризику рецидивів ектопії шийки матки. Матеріали XIV з'їзду акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах»; 2016 Вер. 22-23; Київ. Київ; 2016. с. 19-20.

16. Мазур ЮЮ. Стан мікробіоти піхви та особливості цитологічної картини у жінок з рецидивуючою ускладненою ектопією шийки матки. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики»; 2018 Тра. 11-12; Дніпро. Дніпро; 2018. с. 52-54.

17. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Патоморфологічні характеристики рецидивуючої ускладненої ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; 2018 Бер. 1-2; Тернопіль. Тернопіль; 2018. с.80-81.

18. Mazur YuYu. Immune status peculiarities in patients with recurrent complicated cervical ectopy. Материалы 72-й Научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины»; 2018 Май 11-12; Самарканд. Самарканд; 2018. с. 293.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 02-03.03.2017), тема: «Раціональні підходи до профілактики рецидивів ектопії шийки матки» (доповідь, тези);

- симпозиумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу» (Львів, 06.04.2017), тема: «Особливості клінічної картини ектопії шийки матки у жінок пізнього репродуктивного віку» (доповідь, тези);

- пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (засідання Молодіжного фахового товариства акушерів та гінекологів України UNTOG) (Одеса, 21-22.09.2017), тема: «Особливості диференційно-діагностичних підходів при рецидивах ектопії шийки матки» (доповідь);

- всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ-Яремче, 16-17.11.2017), тема: «Сучасні світові стратегії у відновленні мікробіоти піхви» (доповідь, тези);

- всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 01-02.03.2018), теми: «Обґрунтування діагностично-лікувального алгоритму у жінок з рецидивами ектопії шийки матки», «Патоморфологічні характеристики рецидивуючої ускладненої ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку» (доповідь, тези).