

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЛАСКАВА ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА

УДК 618.146-006.6-008.87-076-08:618.177

**ДИСЕРТАЦІЯ
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ
ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ У
ЖІНОК, ЩО НЕ НАРОДЖУВАЛИ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня **доктора філософії**

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

_____ Ласкава Т.Г.

Науковий керівник: Бенюк Василь Олексійович, доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України

Київ, 2025

АНОТАЦІЯ

Ласкава Т.Г. Комплексне лікування і профілактика рецидивів патології шийки матки в перименопаузальному періоді у жінок, що не народжували – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису

Дисертація на здобуття доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2025.

Зміст анотації

Дисертацію присвячено вирішенню актуального питання профілактики рецидивів цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, що розвинулась на тлі папіломавірусної інфекції після деструктивних методів лікування шийки матки (ШМ) у ненароджувавших жінок в перименопаузі завдяки розробці та втіленню науково обгрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) і рак шийки матки (РШМ) залишаються актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення, зумовлюючи значну захворюваність та смертність серед жінок у всьому світі. Хронічні запальні процеси геніталій у поєднанні з персистенцією папіломавірусної інфекції (ПВІ) та імуносупресивними станами можуть сприяти розвитку ЦІН високого онкогенного ризику, частота якої становить від 9% до 21%. Низька спонтанна елімінація вірусу папіломи людини (ВПЛ), високе вірусне навантаження на тлі вікових дисгормональних змін, маніфестації генітоуринарного синдрому, розвитку вагінального дисбіозу може збільшувати вірогідність небезпечного впливу ПВІ у жінок в перименопаузі більше, ніж в 10 разів. Незважаючи на сучасні методи діагностики і лікування, частота рецидивів ЦІН після деструктивних методів лікування може становити від 6% до 30%. З огляду на гендерну ситуацію в Україні, з тенденцією до збільшення кількості жінок віком понад 40 років, проблема збереження репродуктивного здоров'я та якості життя саме цієї категорії жінок стає все більш актуальною.

На сьогодні залишаються дискутабельними і вимагають подальшого вивчення питання щодо чинників ризику виникнення та патогенетичних

особливостей перебігу ВПЛ-асоційованих рецидивних ЦІН в залежності від порушень вагінального мікробіоценозу, локального імунітету та психоемоційного стану у жінок перименопаузального віку.

Таким чином, означені аспекти проблеми передракових станів шийки матки свідчать про актуальність обраного напрямку наукових досліджень та визначають потребу пошуку нових підходів до оптимізації менеджменту та імплементації ефективних лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів при рецидивних ЦІН II, асоційованих з ВПЛ, у жінок перименопаузального віку, що не народжували.

Мета дослідження: зниження частоти виникнення рецидивів цервікальних інтраепітеліальних неоплазій, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, після деструктивних методів лікування у жінок перименопаузального віку, що не народжували, шляхом розробки та впровадження науково обгрунтованого лікувально-профілактичного комплексу.

Завдання дослідження:

1. На основі ретроспективного клініко-статистичного аналізу визначити частоту і чинники ризику післяопераційних рецидивів ВПЛ-асоційованих ЦІН у жінок перименопаузального віку, що не народжували.
2. Визначити особливості вагінального біоценозу, стан клітинної і гуморальної ланок імунітету, електрокінетичної активності багатошарового плоского епітелію ШМ у жінок перименопаузального віку, що не народжували, з рецидивною ВПЛ-асоційованою ЦІН II.
3. Провести аналіз та дати оцінку результатів кольпоскопічних, цитоморфологічних та імуногістохімічних показників у разі рецидивної ВПЛ-асоційованої ЦІН II, що виникла після деструктивних методів лікування ШМ у жінок в перименопаузі, що не народжували.
4. Визначити якісний склад генотипів ВПЛ, варіанти моно-/мультиінфікування та вірусного навантаження при рецидивній ЦІН II після деструктивних методів лікування ШМ в анамнезі у жінок в перименопаузі.

5. Провести аналіз впливу психоемоційного стану на особливості перебігу рецидивної ЦІН ІІ, ефективність лікувально-реабілітаційних заходів, профілактику післяопераційних ускладнень та якість життя у жінок перименопаузального віку.
6. Виділити критерії діагностики та призначення терапії рецидивів ВПЛ-асоційованих ЦІН ІІ в перименопаузальному періоді у жінок, що не народжували.
7. Розробити та імплементувати патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-реабілітаційних заходів для профілактики рецидивів цервікальної інтраепітеліальної неоплазії в перименопаузальному періоді у жінок, що не народжували, та оцінити його ефективність.

На першому етапі проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз медичної документації 300 жінок перименопаузального віку, серед яких – 220 (група А) з рецидивною ЦІН ІІ, що виникла після оперативного лікування ШМ, та 80 (група Б) – без важкої соматичної та акушерсько-гінекологічної патології, що проходили обстеження і лікування в КНП «КМПБ № 3» та Центрі жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О. О. Богомольця впродовж 2010-2020 р. р.

На другому етапі проведено комплексне проспективне клініко-лабораторне обстеження 98 жінок перименопаузального віку, що не народжували. Основну групу склали 60 пацієнток з рецидивною, асоційованою з ПВІ ЦІН ІІ, що виникла після деструктивних методів лікування ШМ, контрольну – 38 ВПЛ-негативних жінок без гінекологічної та тяжкої соматичної патології, яким проводилось щорічне диспансерне обстеження. В результаті комплексного обстеження всім жінкам проведено аналіз особливостей вагінального біоценозу, генотипування ВПЛ і вірусного навантаження, показників IgG, IgM, IgA, інтерлейкіну – 1 β (IL-1 β), інтерферону – альфа (ІФН- α), гама – (ІФН- γ), фактору некрозу пухлини – альфа (ФНП- α) у сироватці крові та цервікальному слизу, впливу психоемоційного стану на перебіг рецидивної ЦІН ІІ та якість життя. Визначено характеристики електрокінетичної активності плоского епітелію ШМ, кольпоскопічні, патоморфологічні та імуногістохімічні (Ki-67, p16, L1 ВПЛ) критерії щодо розвитку рецидиву ЦІН ІІ після попередніх деструктивних методів лікування.

На третьому етапі з метою стабілізації імунологічних показників і корекції вагінального дисбіозу пацієнткам основної групи призначали фіто суміш з екстрактів трав щучки дернистої, війника наземного та ехінацеї пурпурової по 1 капсулі (116,4 мг) 1 раз на добу перорально перед вживанням їжі протягом 3-х місяців. В залежності від обраної тактики лікування рецидивної ЦІН ІІ, пацієнток основної групи розподілено на дві співставні підгрупи. І підгрупу склали 30 пацієнток з рецидивною ЦІН ІІ, що отримували запропонований нами удосконалений лікувально-профілактичний комплекс: проведення радіохвильової конізації ШМ на тлі застосування в післяопераційному періоді фіто суміші екстрактів трав та вагінальних супозиторіїв на основі рослинних екстрактів центелли азійської (20 мг); календули (60 мг); алое (60 мг); ефірної олії чайного дерева (2 мг) та гіалуронової кислоти (5 мг), починаючи з 3-ї доби післяопераційного періоду щодня на ніч впродовж 20 днів. До ІІ клінічної підгрупи увійшли 30 пацієнток з рецидивною ЦІН ІІ, які отримували стандартизовану терапію: електроконізацію шийки матки з використанням з 3-ї доби післяопераційного періоду вагінальних супозиторіїв з метилурацилом щодня протягом 20 днів.

Дизайн дослідження розглянуто і схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (відповідно протоколу № 151 від 25.10.2021 р.).

При виконанні досліджень застосовувались загально-клінічні, лабораторні та спеціальні методи дослідження, зокрема інструментальні, молекулярно-біологічні, імуногістохімічні, психо-діагностичні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Здобувачкою вперше визначено прогностично значимі фактори ризику виникнення рецидиву ЦІН після оперативного лікування ШМ в анамнезі у жінок перименопаузального віку, що не народжували. Встановлено причинно-наслідкові аспекти ПВІ в генезі розвитку та рецидивів ЦІН ІІ після деструктивних методів лікування. Визначено і науково підтверджено важливу роль тривалої персистенції ВПЛ ВКР на тлі анаеробного вагінального дисбіозу, дисбалансу клітинної та

гуморальної ланок локального імунітету, недостатності системи інтерферогенезу, зниженої електрокінетичної активності уражених епітеліоцитів екзоцервіксу.

Вперше у жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН ІІ визначено вплив активності вірусного навантаження на рівень і характер експресії імуногістохімічних маркерів Ki-67, p16^{INK4} та капсидного білка L1 ВПЛ з формуванням прогресивного імунофенотипу ВПЛ-трансформованого цервікального епітелію.

Виявлено вплив хронічної стрес-реакції у жінок перименопаузального віку, які не народжували, на розвиток рецидивною ЦІН ІІ, що відображає патогенетичний механізм різноспрямованої конверсійної трансформації соматичної патології в психо-емоційні розлади, і навпаки.

Доведено та науково обгрунтовано ефективність впровадження запропонованого комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок перименопаузального віку, що не народжували, з ВПЛ-асоційованою рецидивною ЦІН ІІ після деструктивних методів лікування.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі медико-соціального аудиту визначено найбільш значущі чинники ризику розвитку рецидиву ВПЛ-асоційованої ЦІН після деструктивних методів лікування ШІМ у жінок перименопаузального віку: ранній сексуальний дебют, проміскуїтет, обтяжений репродуктивний анамнез, наявність екстрагенітальної патології та гінекологічних захворювань, високий інфекційний індекс ($p < 0,05$). Системний негативний вплив зазначених факторів ризику створює підґрунтя для реалізації неопроцесу та збільшення частоти рецидивів ЦІН ШІМ у ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку, що потребує диференційованого підходу до формування груп диспансерного спостереження в умовах відділень амбулаторного акушерсько-гінекологічного спостереження, оптимізації менеджменту ЦІН ІІ, ефективних діагностичних заходів та патогенетично обгрунтованої лікувально-профілактичної тактики.

Розробка та імплементація в практику гінекологічної галузі сукупності

діагностичних заходів базувалась на визначення змін вагінального біоценозу з урахуванням критеріїв Хей-Айсон, генотипування ВПЛ та вірусного навантаження, стану клітинної і гуморальної ланок імунітету з визначенням Ig G, IgM, IgA, рівнів IL-1 β , ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α у сироватці крові та цервікальному слизу, цитологічних ознак ЦІН II (койлоцитозу, дискаріозу, паракератозу) та аномальних кольпоскопічних картин. Визначено характер експресії імуногістохімічних маркерів Ki-67, p16^{INK4} та капсидного білка L1 ВПЛ, що свідчить про інтрасомальний стан вірусу та доводить необхідність застосування оперативних методів лікування ВПЛ-асоційованої рецидивної ЦІН II у жінок перименопаузального віку, що не народжували.

В результаті застосування оптимізованого лікувально-профілактичного комплексу стан нормоценозу досягнуто у 93,3% пацієнток, ефект повної реепітелізації ШМ у 100,0% пролікованих жінок з відсутністю АКК в 100,0% і тотальним цитологічним регресом HSIL (ЦІН II) з 100,0% до 0,0%. Ефективність і безпеку запропонованих лікувально-профілактичних заходів доведено повною відсутністю множинного інфікування ВПЛ ВКР, клінічно значимого вірусного навантаження і тотальною елімінацією ВПЛ у 96,7% пацієнток, збільшенням загальних показників фізичного на 23,9% та психічного на 37,6% компонентів здоров'я, що відображає позитивний вплив результатів проведеного лікування на якість життя пацієнток перименопаузального віку з рецидивною ЦІН II.

1. Персистуюче інфікування ВПЛ ВКР у 99,7% є причиною розвитку ЦІН і РШМ, частота якого в Україні за останні роки становила 5,5%, з найбільшою кількістю випадків у жінок віком від 45 до 54 років. В результаті ретроспективного клініко-статистичного аналізу в 90,5% пацієнток перименопаузального віку з ЦІН виявлено ВПЛ ВКР, серед яких у 31,0% діагностовано рецидивну ЦІН II, зокрема після проведених деструктивних методів лікування в 17,9% випадків ($p < 0,05$).

2. У ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку визначені етіопатогенетичні чинники розвитку рецидиву ЦІН: ранній сексуальний дебют (36,8%), проміскуїтет (62,7%), безпліддя (34,2%), мимовільні (15,2%) та

артифіційні (81,2%) аборти, передчасні пологи (28,8%), хронічні запальні захворювання шлунково-кишкового тракту (58,2%), сечовидільної системи (80,9%), хронічні запальні захворювання геніталій, обумовлені асоційованими формами ПСШ (89,1%), ПВІ (90,5%), бактеріальний вагіноз (40,5%), деструктивні методи лікування ШМ (63,3%), нерегулярне використання бар'єрних методів контрацепції (76,4%), тютюнопаління (69,1%) ($p < 0,05$).

3. Стан бактеріального вагінозу у пацієток з ЦІН діагностований в 8,3 рази частіше ($p < 0,05$). Пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунної системи визначалось зменшенням в сироватці крові рівня CD3 в 1,2 рази, CD4 в 1,3 рази, імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) в 1,5 рази, при збільшенні в 1,2 рази показників CD8 ($p < 0,05$). Дисбаланс міжклітинної взаємодії локальних факторів імунітету характеризувався зниженням в цервікальному слизу концентрації IgA в 1,7 рази та sIgA в 1,9 рази, при одночасному підвищенні концентрації IgG у 1,6 рази. Встановлено зниження рівнів ІФН- α в 1,6 рази, підвищення показників ІФН- γ в 2,2 рази та зростання концентрації ФНП- α в цервікальному слизу в 5,6 рази ($p < 0,05$).

4. Генотипування ВПЛ ВКР виявило домінування ВПЛ-16 в 43,3%, ВПЛ-33 в 26,6%, ВПЛ-31 та ВПЛ-51 в 18,3% випадків, з превалюванням в 2,5 рази множинного інфікування. Вірусне навантаження при ДНК ВПЛ < 3 Іг діагностовано в 2,5 рази частіше, ніж у разі ДНК ВПЛ 3-5 Іг та в 5,2 рази частіше, ніж при ДНК ВПЛ > 5 Іг ($p < 0,05$).

5. Кольпоскопічно у пацієток з ВПЛ АКК 2 типу виявлено в 2,5 рази частіше, ніж 1 типу. Зона трансформації 3 типу мала місце в 55,0% випадків. Кількість морфологічно змінених епітеліоцитів прогресивно збільшується залежно від ступеню зростання вірусного навантаження: в 1,4 рази при ДНК ВПЛ < 3 Іг, в 2,4 рази при ДНК ВПЛ 3-5 Іг та в 3,4 рази у разі ДНК ВПЛ > 5 Іг ($p < 0,05$).

6. Визначено, що для рецидивної ЦІН II характерним є активація клітинної проліферації з високим рівнем експресії Ki-67 в 2-3 бали при будь-якому вірусному навантаженні. Встановлено прямий зв'язок рівня експресії p16^{INK4A} з наявністю ВПЛ ВКР – превалювання в 4,4 рази фокального та в 6,6 рази

дифузного типу експресії у разі ДНК ВПЛ 3-5 lg. Негативний результат експресії капсидного білка L1 ВПЛ у 93,3% випадках свідчить про активацію проліферативного процесу в багатошаровому епітелії шийки матки з тенденцією до прогресування неопроцесу ($p < 0,05$).

7. Визначення електрокінетичної активності багатошарового плоского епітелію шийки матки при ВПЛ-асоційованій ЦІН II показало зниження відсотка рухомих клітин у 2 рази, середньої швидкості пробігу ядер у 6,7 рази ($p < 0,05$).

8. Ефективність і безпечність розробленого лікувально-профілактичного комплексу доведено повною відсутністю множинного інфікування ВПЛ ВКР, клінічно значимого вірусного навантаження і тотальною елімінацією ВПЛ у 96,7% пацієнток, прискоренням повноцінної епітелізації шийки матки в 1,3 рази з тотальним цитологічним регресом ЦІН II та відсутністю АКК в 100, 0% випадків, нормалізацією вагінального біоценозу в 93,3% випадків, зниженням рівнів IL-1 β у 3,4 рази, ФНП- α у 5,2 рази у периферичній крові та підвищенням рівня sIgA у вагінальному секреті в 1,9 рази, а також покращенням психо-емоційного стану пацієнток зі збільшенням на 23,9% ПФЗ та на 37,6% ПКЗ, відсутністю рецидивів ЦІН та ускладнень захворювання впродовж 1 року спостереження ($p < 0,05$).

Ключові слова: перименопауза, безпліддя, ЦІН, ВПЛ, запальні захворювання геніталій, вагінальний дисбіоз, імунологічна реактивність, PAP-тест, кольпоскопія, імуногістохімічні маркери, радіохвильова конізація, післяопераційна реабілітація, профілактика, якість життя.

ABSTRACT

Laskava T.G. Complex treatment and prevention relapses of cervical pathologies in the perimenopausal period in nulliparous women. Qualifying scientific paper as a manuscript (copyrights).

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge 22 “Health care” in the specialty 222 “Medicine”. - Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Annotation content

This thesis is devoted to the solution of the urgent issue of prevention of cervical intraepithelial neoplasia recurrences associated with papillomavirus infection after destructive surgical methods of treating cervical pathology in nulliparous perimenopausal women by developing and implementing pathogenetically based complex of treatment and prevention measures.

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer remain a pressing medical and social problem today, causing significant morbidity and mortality among women worldwide. Persistent Human papillomavirus infection (HPV) in combination with chronic pelvic inflammatory disease and immunosuppressive conditions is one of the potential causes of CIN of high oncogenic risk, the frequency of which ranges from 9 to 21%. Due to low spontaneous elimination of the virus and high viral load against the background of age-related dyshormonal changes, manifestations of genitourinary syndrome, and the development of vaginal dysbiosis, the risk of persistence of HPV increases 10-fold in perimenopausal women. Despite modern diagnostic and treatment methods, in particular cytomorphological studies, testing for high carcinogenic risk human papillomavirus (HPV HCR) and surgical conization, the frequency of CIN recurrence after destructive treatment methods can range from 6% to 30%. Considering the gender situation in Ukraine, where the number of women over 40 years of age is increasing every year, the problem of preserving reproductive health and quality of life of this particular category of women is becoming increasingly relevant.

Today, the issues of risk factors for the occurrence and pathogenetic features of the course of HPV-associated recurrent CIN depending on violations of the vaginal microbiocenosis, local immunity, and psychoemotional state in perimenopausal women remain debatable and require further study.

All of the above indicates the relevance of the chosen direction of scientific research and dictates the need to find new approaches to optimizing management and implementing effective treatment, rehabilitation and preventive measures for recurrent CIN II associated with HPV in nulliparous women in the perimenopausal period.

The purpose of the study: to reduce the incidence of cervical intraepithelial neoplasia recurrences associated with papillomavirus infection after destructive surgical methods of treating cervical pathology in nulliparous perimenopausal women by developing and implementing scientifically based complex of treatment and prevention.

Objectives of the research:

1. Based on a retrospective clinical and statistical analysis, determine the frequency and risk factors for postoperative recurrence of HPV-associated CIN in nulliparous perimenopausal women.
2. To determine the features of the vaginal biocenosis, the state of cellular and humoral immunity, and the electrokinetic activity of the stratified squamous epithelium of the cervix in nulliparous women of perimenopausal age with recurrent HPV-associated CIN II.
3. To analyze and evaluate the results of colposcopic, cytomorphological and immunohistochemical indicators in the case of recurrent HPV-associated CIN II that occurred after destructive surgical methods of treating cervical pathology in nulliparous perimenopausal women.
4. To determine the qualitative composition of HPV genotypes, variants of mono- / multi-infection and viral load in recurrent CIN II after a history of destructive surgical methods of treating cervical pathology in perimenopausal women.
5. To analyze the impact of psychoemotional state on the features of the course of recurrent CIN II, the effectiveness of treatment and rehabilitation measures, prevention of postoperative complications, and quality of life in nulliparous perimenopausal women.
6. To identify the criteria for diagnosis and treatment of recurrences of HPV-associated CIN II in the perimenopausal period in nulliparous women.
7. Develop and implement pathogenetically a substantiated complex of treatment and rehabilitation measures for the prevention of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in the perimenopausal period in nulliparous women, and to assess its effectiveness.

At the first stage, a retrospective clinical and statistical analysis of the medical records of 300 perimenopausal women was conducted, including 220 (group A) with

recurrent CIN II that occurred after surgical treatment of the cervical pathology, and 80 (group B) without severe somatic, obstetric and gynecological pathology, who underwent examination and treatment at the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology №3, Bogomolets National Medical University for the period from 2010 to 2020.

In the second stage, a complex prospective clinical and laboratory examination of 98 nulliparous women of perimenopausal age. Basically the group consisted of 60 patients with recurrent PVI-associated CIN II, which arose after destructive surgical methods of treating cervical pathology, control – 38 women with negative HPV test results, without gynecological and severe somatic pathology, who underwent an annual medical examination. As a result of a complex examination, all women underwent an analysis of the characteristics of the vaginal biocenosis, genotyping taking into account the qualitative and quantitative composition of HPV and viral load, the state of cellular and humoral immunity (antibodies of the IgG, IgM, IgA classes, levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interferon-alpha (IFN- α), gamma- (IFN- γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)) in blood serum and cervical mucus, the influence of psychoemotional state on the course of recurrent CIN II and quality of life. The characteristics of the electrokinetic activity of the squamous epithelium of the cervix, colposcopic, pathomorphological and immunohistochemical (Ki-67, p16, L1) criteria for the development of recurrence of CIN II after previous destructive methods of treatment were determined.

At the third stage of research, in order to stabilize immunological indicators and correct vaginal dysbiosis, patients in the main group were prescribed phyto mixture of herbal extracts of sodden pike, ground wormwood and echinacea purpurea 1 capsule (116.4 mg) 1 time per day orally before meals for 3 months. After normalization of the vaginal biocenosis depending on the chosen treatment tactics for recurrent CIN II, the patients of the main group were divided into two comparable subgroups. The first subgroup consisted of 30 patients with recurrent CIN II, who received the improved treatment and prevention complex proposed by us: radio wave conization of the cervix against the background of the use in the postoperative period of a phyto mixture of herbal extracts and vaginal suppositories based on plant extracts of *Centella asiatica* - 20 mg;

calendula - 60 mg; aloe - 60 mg; tea tree essential oil – 2 mg and hyaluronic acid – 5 mg, starting from the 3rd day of the postoperative period, every night for 20 days. The second clinical subgroup included 30 patients with recurrent CIN II who received standardized therapy: cervical electrocoagulation and using vaginal suppositories with methyluracil daily for 20 days from the 3rd day of the postoperative period.

The design of this research was approved by the commission on bioethical expertise and ethics of scientific research at the Bogomolets National Medical University (protocol № 151 of October 25, 2021).

During the study were used clinical, laboratory, instrumental, molecular biological, immunohistochemical, psycho-diagnostic and statistical studies methods.

Scientific novelty of the obtained results.

The existing scientific data on prognostically significant risk factors for recurrent CIN after surgical treatment of cervical pathology in history in nulliparous perimenopausal women who have not given birth have been supplemented. The causal aspects of PVI in the genesis of the development and recurrence of CIN II after destructive treatment methods have been established. The important role of long-term persistence of HPV HCR against the background of anaerobic vaginal dysbiosis, imbalance of cellular and humoral links of local immunity, insufficiency of the interferonogenesis system, and reduced electrokinetic activity of affected exocervical epithelial cells has been determined and scientifically confirmed.

For the first time, the influence of viral load activity on the level and nature of expression of immunohistochemical markers Ki-67, p16^{INK4} and HPV capsid protein L1 with the formation of a progressive immunophenotype of HPV-transformed cervical epithelium has been determined in perimenopausal women with recurrent CIN II.

The revealed influence of chronic stress reaction in women with recurrent CIN II against the background of perimenopausal manifestations in terms of stress resistance and quality of life reflects the pathogenetic mechanism of multidirectional conversion transformation of somatic pathology into psycho - emotional disorders, and vice versa.

The need for the implementation of the proposed complex of diagnostic, therapeutic and preventive measures in nulliparous perimenopausal women with HPV-

associated recurrent CIN II after destructive surgical methods of treating cervical pathology has been proven and scientifically substantiated.

Practical significance of the obtained results

Based on the medical and social audit, the most significant risk factors for the development of recurrence of HPV-associated CIN after destructive surgical methods of treating cervical pathology in perimenopausal women were identified: early sexual debut, promiscuity, burdened reproductive history, presence of extragenital pathology and gynecological diseases, high infectious index ($p < 0,05$). The systemic negative impact of these risk factors creates the basis for the implementation of the neoprocess and an increase in the frequency of recurrence of cervical CIN in HPV-positive women of perimenopausal age, which requires a differentiated approach to the formation of dispensary observation groups in outpatient obstetric and gynecological observation departments, optimization of CIN II management, effective diagnostic measures and pathogenetically substantiated treatment and prevention tactics.

A set of diagnostic measures was developed and implemented in practice, which included the determination of changes in the vaginal biocenosis taking into account the Hay-Ison criteria, HPV genotyping and viral load, the state of cellular and humoral immunity with the determination of IgG, IgM, IgA, levels of IL-1 β , IFN- α , IFN- γ , TNF- α in blood serum and cervical mucus, cytological signs of CIN II (koilocytosis, dyskaryosis, parakeratosis) and abnormal colposcopy findings. The nature of the expression of immunohistochemical markers Ki-67, p16^{INK4} was determined and capsid protein L1 HPV, which indicates the intracellular state of the virus and proves the need for surgical treatment of HPV-associated recurrent CIN II in nulliparous women of perimenopausal age.

As a result of the proposed treatment and prevention complex and optimized management of postoperative rehabilitation, the state of normocenosis achieved in 93,3% of patients, the effect of complete re-epithelialization of the cervix in 100,0% of treated women with the absence of abnormal colposcopy findings in 100,0% and total cytological regression of HSIL (CIN II) from 100,0% to 0,0%. The effectiveness and safety of the proposed therapeutic and preventive measures are proven by the complete absence of

multiple HPV HCR infection, clinically significant viral load and total elimination of HPV in 96,7% of patients, an increase in the overall indicators of physical by 23,9% and mental by 37,6% of health components, which reflects the positive impact of the results of the treatment on the quality of life of patients of perimenopausal age with recurrent CIN II.

1. Persistent HPV HCR infection in 99,7% is the cause of the development of CIN and cervical cancer, the frequency of which in Ukraine in recent years was 5,5%, with the highest number of cases in women aged 45 to 54 years. As a result of a retrospective clinical and statistical analysis, HPV HCR was detected in 90,5% of perimenopausal patients with CIN, among whom 31,0% were diagnosed with recurrent CIN II, in particular after destructive treatment methods in 17,9% of cases ($p < 0,05$).

2. In HPV-positive women of perimenopausal age, etiopathogenetic factors for the development of CIN recurrence have been identified: early sexual debut (36,8%), promiscuity (62,7%) , infertility (34,2%), spontaneous (15,2%) and artificial (81,2%) abortions, premature birth (28,8%), chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract (58,2%), urinary system (80,9%), chronic inflammatory diseases genitals, caused by associated forms of STIs (89,1%), HPV (90,5%), bacterial vaginosis (40,5%), destructive surgical methods of treating cervical pathology (63,3%), irregular use of barrier contraception methods (76,4%) , smoking (69,1%) ($p < 0,05$).

3. The condition of bacterial vaginosis in patients with CIN was diagnosed 8,3 times more often ($p < 0,05$). Suppression of the cellular and humoral components of the immune system was determined by a decrease in the level of CD3 in the blood serum. 1,2 times, CD4 by 1,3 times, immunoregulatory index (CD4/CD8) by 1,5 times, with a 1,2-fold increase in CD8 indicators ($p < 0,05$). The imbalance of intercellular interaction of local immune factors was characterized by a decrease in the concentration of IgA in cervical mucus by 1,7 times and sIgA by 1,9 times, with a simultaneous increase in the concentration of IgG by 1,6 times. A 1,6-fold decrease in IFN- α levels, a 2,2-fold increase in IFN- γ levels, and a 5,6-fold increase in TNF- α concentration in cervical mucus were found ($p < 0,05$).

4. Genotyping of HPV HCR revealed the dominance of HPV-16 in 43,3%, HPV-33 in 26,6%, HPV-31 and HPV-51 in 18,3% of cases, with a 2,5-fold prevalence of multiple infection. Viral load at HPV DNA <3 lg diagnosed 2,5 times more often than in the case of HPV DNA 3-5 lg and 5,2 times more often than with HPV DNA >5 lg ($p<0,05$).
5. Colposcopically, in patients with HPV type 2 ACC was detected 2,5 times more often than type 1. The transformation zone of type 3 occurred in 55,0% of cases. The number of morphologically altered epithelial cells progressively increases depending on the degree of increase in viral load: 1,4 times with HPV DNA < 3 lg, 2,4 times with HPV DNA 3-5 lg and 3,4 times in case of HPV DNA >5 lg ($p<0,05$).
6. It was determined that recurrent CIN II is characterized by activation of cell proliferation with a high level of Ki-67 expression of 2-3 points at any viral load. A direct relationship between the level of expression of p16^{INK4A} has been established with the presence of HPV HCR - prevalence of 4,4 times focal and 6,6 times diffuse type of expression in the case of HPV DNA 3-5 lg. The negative result of expression of the capsid protein L1 HPV in 93,3% of cases indicates activation of the proliferative process in the multilayered epithelium of the cervix with a tendency to progression of the neoprocess ($p<0,05$).
7. Determination of electrokinetic activity of stratified squamous epithelium of the cervix in HPV-associated CIN II showed a 2-fold decrease in the percentage of motile cells and a 6,7 -fold decrease in the average nuclear velocity ($p<0,05$).
8. The effectiveness and safety of the developed treatment and prevention complex have been proven complete absence of multiple HPV infection of the cervical cancer, clinically significant viral load and total elimination of HPV in 96,7% of patients, reduction of the period of scab rejection after radio wave conization by 1,4 times, acceleration of full epithelialization of the cervix by 1,3 times with total cytological regression of CIN II and absence of abnormal colposcopy findings in 100,0 % of cases, normalization of vaginal biocenosis in 93,3% of cases, a decrease in the levels of IL-1 β by 3,4 times, TNF- α by 5,2 times in the peripheral blood and an increase in the level of sIg A in the vaginal secretion by 1,9 times, as well as an improvement in the psycho-emotional state of patients with an increase in physical health component by 23,9% and mental health

component by 37,6%, the absence of CIN recurrences and complications of the disease during one year of observation ($p < 0,05$).

Keywords: *cervical intraepithelial neoplasia, colposcopy, human papillomavirus, immunohistochemical markers, immunological reactivity, infertility, PAP test, pelvic inflammatory disease, perimenopause, postoperative rehabilitation, prevention, quality of life, radiofrequency conization, vaginal dysbiosis.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. T.G. Laskava, V.A. Beniuk, O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk, L.D. Lastovetska. Psychoemotional state quality of life of nullparous women with recurrent squamous epithelial exocervical epithelium in the perimenopausal period. Reproductive Health of woman. Репродуктивне здоров'я жінки. № 5(60)/2022, 57-61. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265474> *(Дисертанткою проведене клінічне обстеження, аналіз та статистичне обчислення результатів дослідження, оформлення і написання статті)*
2. Бенюк В., Гончаренко, В., Ласкава, Т., Щерба, О., Ластовецька, Л., Никонюк, Т., Майданник, І., & Веретельник Я. Особливості мікробіому піхви та функціональної активності епітеліальних клітин при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку./Репродуктивне здоров'я жінки, 2023, (4), 66–73. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285767> *(Дисертанткою проведений аналіз наукової літератури, відбір архівного матеріалу, дослідження факторів ризику виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок перименопаузального віку, оформлено статтю до друку)*
3. Бенюк В., Гінзбург В., Гончаренко В., Никонюк Т., Ласкава Т., Усевич І., Россовська М. Фармакологічна корекція імунологічних порушень у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, асоційованою з папіломавірусною інфекцією. /Репродуктивне здоров'я жінки, (3), 68-76. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.306410> *(Дисертанткою проведене клінічне обстеження, аналіз та статистичне обчислення результатів дослідження, оформлення і написання статті)*
4. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок перименопаузального віку. /«Здоров'я жінки», 2024, 5(174), 10-20. Фахове видання. <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/320195/310784> *(Авторкою проведене*

лабораторне обстеження пацієнток, аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів

1. T.G. Laskava, V.A. Beniuk, O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk, L.D. Lastovetska. Psychoemotional state quality of life of nullparous women with recurrent squamous epithelial exocervical epithelium in the perimenopausal period. Reproductive Health of woman. Репродуктивне здоров'я жінки. № 5(60)/2022, 57-61. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265474> *(Дисертанткою проведене клінічне обстеження, тестування пацієнток, аналіз та статистичне обчислення результатів дослідження, оформлення і написання статті)*
2. Бенюк В., Гінзбург В., Гончаренко В., Никонюк Т., Ласкава Т., Усевич І., Россовська М. Фармакологічна корекція імунологічних порушень у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, асоційованою з папіломавірусною інфекцією. /Репродуктивне здоров'я жінки, (3),68-76. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.306410> *(Дисертанткою проведене клінічне обстеження, аналіз та статистичне обчислення результатів дослідження, оформлення і написання статті)*
3. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок перименопаузального віку. /«Здоров'я жінки», 2024, 5(174), 10-20. Фахове видання. <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/320195/310784> *(Авторкою проведене лабораторне обстеження пацієнток, аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті до друку)*
4. T.G. Laskava, Nykoniuk T.R., Kovaliuk T.V. Management of recurrent HPV-associated cervical intraepithelial neoplasias in women of perimenopausal age. / Reproductive Health of woman. Репродуктивне здоров'я жінки, 2025, (1). Фахове видання. *(Дисертанткою проведено розподілення пацієнток за клінічними*

підгрупами, аналіз отриманих клініко-лабораторних результатів, обробка статистичних даних, оформлення статті до друку)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати

1. Ласкава Т.Г., Щерба О.А., Ластовецька Л.Д., Іванюта С.О. Аналіз показників психоемоційного здоров'я жінок з рецидивуючою дисплазією епітелію шийки матки в перименопаузальному періоді. Збірник матеріалів науково-практичної конференції до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2022 р., 16 вересня 2022 р., 119-129 с. *(Дисертанткою наведено результати та аналіз клінічного обстеження і тестування пацієнток, статистичного обчислення результатів дослідження, оформлення і написання тез)*
2. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Муляренко Т. К. Медико-соціальний аудит ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку з рецидивною після хірургічного лікування цервікальною інтраепітеліальною неоплазією високого ступеня. Збірник матеріалів науково-практичної конференції до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2024 р. Ukrainian scientific medical youth journal, 2024, Supplement 3(148) <http://mmj.nmuofficial.com> *(Дисертанткою наведено результати ретроспективного клініко-статистичного аналізу визначення факторів ризику виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок перименопаузального віку, оформлено тези до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	24
ВСТУП	27
РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І ТАКТИКУ ЛІКУВАННЯ У ЖІНОК З ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ	33
1.1. Патогенетичні аспекти цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок в перименопаузальному періоді	33
1.2. Вплив ВПЛ-інфікування на розвиток цервікальної інтраепітеліальної неоплазії	40
1.3. Особливості клінічного перебігу, сучасні принципи діагностики і терапії цервікальної інтраепітеліальної неоплазії	45
РОЗДІЛ II. МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1. Клінічна характеристика пацієнток. Дизайн дослідження	58
2.2. Методи дослідження	66
РОЗДІЛ III. МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИЙ АУДИТ ПАЦІЄНТОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З РЕЦИДИВНОЮ ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ (ретроспективний аналіз)	75
РОЗДІЛ IV. РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ, ЩО НЕ НАРОДЖУВАЛИ, З РЕЦИДИВНОЮ ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ВПЛ	90
4.1. Медико-соціальний статус та клінічна характеристика обстежених жінок	90

4.2. Особливості біотопу піхви, стан клітинної і гуморальної ланок імунітету у жінок перименопаузального періоду з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією	109
4.2.1. Характеристика мікробіоценозу генітального тракту у пацієнток з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією	109
4.2.2. Результати генотипування папіломавірусної інфекції високого канцерогенного ризику у жінок з рецидивною ЦІН II	115
4.2.3. Характеристика показників клітинного і гуморального імунітету у ВПЛ-позитивних пацієнток з рецидивною цервікальною інтраепітелиальною неоплазією	120
4.3. Оцінка цитологічних та кольпоскопічних показників при рецидивній цервікальній інтраепітеліальній неоплазії у жінок перименопаузального віку	123
4.4. Імуногістохімічні особливості та електрокінетична активність епітелію шийки матки у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією	132
4.4.1. Імуногістхімічні та гістологічні особливості епітелію шийки матки у пацієнток досліджуваних груп	132
4.4.2. Характеристика електрокінетичної активності клітин плоского епітелію шийки матки.	139
4.5. Психоемоційний стан та якість життя жінок перименопаузального віку, що не народжували, з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією на тлі папіломавірусної інфекції	142

РОЗДІЛ V. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ У ЖІНОК, ЩО НЕ НАРОДЖУВАЛИ	157
РОЗДІЛ VI. АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	196
ВИСНОВКИ	206
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	208
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	210
ДОДАТКИ	233

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКК	-	аномальні кольпоскопічні картини
АМК		аномальні маткові кровотечі
АПК	-	аргоноплазмена коагуляція
БВ	-	бактеріальний вагіноз
ВМК	-	внутрішньоматковий контрацептив
ВООЗ	-	всесвітня організація охорони здоров'я
ВПЛ	-	вірус папіломи людини
ГУМС	-	генітоуринарний менопаузальний синдром
ДРТ	-	допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ	-	екстракорпоральне запліднення
ЗЗОМТ	-	запальні захворювання органів малого тазу
ІГХ	-	імуногістохімія
ІЛ (IL)	-	інтерлейкін
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІПСШ	-	інфекції, що передаються статевим шляхом
ІФН	-	інтерферон
КОК	-	комбіновані оральні контрацептиви
КС	-	клімактеричний синдром
ПАП -тест	-	цитологічне дослідження цервікальних мазків за Папаніколау
ПВІ	-	папіломавірусна інфекція

ПКЗ	-	психічний компонент здоров'я
ПЛР	-	полімеразна ланцюгова реакція
ППЗ	-	показник психічного здоров'я
ПФЗ	-	показник фізичного здоров'я
РЕА	-	раково-ембріональний антиген
РШМ	-	рак шийки матки
ССС	-	серцево-судинна система
ФКЗ	-	фізичний компонент здоров'я
ФНП (TNF)	-	фактор некрозу пухлини
ХЗЗСО	-	хронічні запальні захворювання статевих органів
ЦІН	-	цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
ЦК	-	цервікальний канал
ЦОГ	-	циклооксигеназа
ШМ	-	шийка матки
		atypical squamous cells of undetermined significance /
ASC-US	-	атипові клітини плоского епітелію неясного значення
CIN	-	cervical intraepithelial neoplasia
EFC	-	European Federation for Colposcopy
EGCG	-	епігаллокатехін-3-галлат
		high grade squamous intraepithelial lesion / високий
HSIL	-	ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження

IFCPC	- Міжнародна федерація по кольпоскопії і цервікальній патології
LEEP	- петлева електрохірургічна ексцизія
LLETZ	- широка петлева ексцизія зони трансформації
LSIL	- low grade squamous intraepithelial lesion / низький ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження
MRS	- Menopause Rating Scale
NILM	- negative for intraepithelial lesion or malignancy / відсутність інтраепітеліальних змін або злоякісної пухлини
RCI	- кольпоскопічний індекс Рейда
SCC	- антиген плоскоклітинної карциноми
SF-36	- The Short Form-36
TPS	- специфічний тканинний поліпептид
ЦІН	- цервікальна інтраепітеліальна неоплазія

ВСТУП

Актуальність теми:

На сьогодні, попри значні успіхи в діагностиці та лікуванні захворювань, спричинених папіломавірусною інфекцією (ПВІ), частота важкої цервікальної інтраепітеліальної неоплазії ЦІН (LSIL/HSIL) на тлі ураження вірусом папіломи людини високого канцерогенного генного ризику (ВПЛ ВКР) сягає 9-21%, залишаючись актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення [113, 166, 181, 194]. Персистенція ВПЛ ВКР у 99,7% є причиною розвитку РШМ [25, 29, 30, 100]. Ризик тривалої персистенції ВПЛ у жінок віком понад 30 років збільшується у 10 разів [28, 40, 120]. Жінки перименопаузального віку належать до групи ризику розвитку ЦІН і РШМ, що пов'язано з низькою спонтанною елімінацією вірусу, тенденцією до персистенції ВПЛ на тлі хронічних рецидивуючих запальних процесів геніталій, розвитком рецидивів ЦІН II, при множинному інфікуванні ВПЛ і високому вірусному навантаженні [43, 57, 70, 94]. В Україні найбільша частота виявлення РШМ матки припадає на вік 45–49 років [21].

Сучасні методики лікування ЦІН, що розвинулася на тлі ВПЛ-інфекції, включають системну і місцеву імунокоригуючу терапію, а також різні методики деструкції патологічного вогнища [63, 187, 188]. Залишаються дискутабельними і вимагають подальшого вивчення питання щодо впровадження і оптимізації ефективних методів лікування передракових станів ШМ на тлі ВПЛ, оскільки навіть при застосуванні хірургічної конізації рецидиви ЦІН ШМ виявляють у 6% - 30 % пацієток [61, 88, 92, 102, 154, 169]. Для підвищення ефективності терапії необхідним є комплексний підхід до лікування з урахуванням віку жінок та прогностичних факторів ризику, формування алгоритму лікування з проведенням реабілітації [27, 50, 102].

Таким чином, оптимізація менеджменту ведення пацієток перименопаузального віку з ВПЛ-асоційованою рецидивною ЦІН II, що виникла після деструктивних методів лікування ШМ, дозволить виділити групи високого ризику та забезпечить комплексний персоналізований підхід щодо діагностики передракових захворювань ШМ. Розробка і впровадження лікувально-

профілактичного комплексу із використанням радіохвильової терапії в комплексі з композицією рослинних екстрактів для системного і місцевого застосування з протизапальною, імуностимулюючою та регенераторною дією на етапі післяопераційної реабілітації сприятиме нормалізації вагінального біоценозу, зменшенню частоти післяопераційних ускладнень і рецидивування ЦІН, стабілізації психо-емоційного стану у пролікованих пацієнток.

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

Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня доктора філософії є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця «Патологія ендометрія та слизових жіночих статевих органів в різні вікові періоди» номер державної реєстрації 0120U100869 (2020-2023 р. р.) та «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» номер державної реєстрації 0124U001136. (2024-2026 р. р.).

Мета дослідження: зниження частоти виникнення рецидивів цервікальних інтраепітеліальних неоплазій, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, після деструктивних методів лікування у жінок перименопаузального віку, що не народжували, шляхом розробки та впровадження науково обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу.

Завдання дослідження:

1. На основі ретроспективного клініко-статистичного аналізу визначити частоту і чинники ризику післяопераційних рецидивів ВПЛ-асоційованих ЦІН у жінок перименопаузального віку, що не народжували.

2. Визначити особливості вагінального біоценозу, стан клітинної і гуморальної ланок імунітету, електрокінетичної активності багатошарового плоского епітелію шийки матки у жінок перименопаузального віку, що не народжували, з рецидивною ВПЛ-асоційованою ЦІН II.

3. Провести аналіз та дати оцінку результатів кольпоскопічних, цитоморфологічних та імуногістохімічних показників у разі рецидивної ВПЛ-

асоційованої ЦІН ІІ, яка виникла після деструктивних методів лікування ШМ у жінок, що не народжували, в перименопаузі.

4. Визначити якісний склад генотипів ВПЛ, варіанти моно-/мультиінфікування та вірусного навантаження при рецидивній ЦІН ІІ після деструктивних методів лікування ШМ в анамнезі у жінок в перименопаузі.

5. Провести аналіз впливу психоемоційного стану на особливості перебігу рецидивної ЦІН ІІ, ефективність лікувально-реабілітаційних заходів, профілактику післяопераційних ускладнень та якість життя у жінок перименопаузального віку, що не народжували.

6. Виділити критерії діагностики та призначення терапії рецидивів ВПЛ-асоційованих ЦІН ІІ в перименопаузальному періоді у жінок, що не народжували.

7. Розробити та імплементувати патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-реабілітаційних заходів для профілактики рецидивів цервікальної інтраепітеліальної неоплазії в перименопаузальному періоді у жінок, що не народжували, та оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження: рецидивна цервікальна інтраепітеліальна неоплазія у жінок, що не народжували, перименопаузального віку після деструктивних методів лікування ШМ в анамнезі.

Предмет дослідження: діагностичні та лікувально-профілактичні заходи при рецидивній цервікальній інтраепітеліальній неоплазії високого канцерогенного ризику на тлі папіломавірусної інфекції у жінок перименопаузального віку, що не народжували.

Методи дослідження: загально-клінічні та спеціальні: анкетно-анамнестичні, мікробіологічні, цитоморфологічні, кольпоскопічні, імуногістохімічні, молекулярно-біологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Доповнено існуючі наукові данні щодо прогностично значимих факторів ризику виникнення рецидивної ЦІН після оперативного лікування ШМ в анамнезі у жінок, що не народжували, в перименопаузі. Встановлено причинно-наслідкові аспекти ПВІ в генезі розвитку та рецидивів ЦІН ІІ після деструктивних методів

лікування. Визначено і науково підтверджено важливу роль тривалої персистенції ВПЛ ВКР на тлі анаеробного вагінального дисбіозу, дисбалансу клітинної та гуморальної ланок локального імунітету, недостатності системи інтерферогенезу, зниженої електрокінетичної активності уражених епітеліоцитів екзоцервіксу. Вперше у жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН II визначено вплив активності вірусного навантаження на рівень і характер експресії імуногістохімічних маркерів Ki-67, p16^{INK4} та капсидного білка L1 ВПЛ з формуванням прогресивного імунофенотипу ВПЛ-трансформованого цервікального епітелію.

Виявлено вплив хронічної стрес-реакції у жінок перименопаузального віку на розвиток рецидивної ВПЛ-асоційованої ЦІН II, що відображає патогенетичний механізм різноспрямованої конверсійної трансформації соматичної патології в психо-емоційні розлади, і навпаки.

Доведено та науково обгрунтовано доцільність впровадження запропонованого комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок перименопаузального віку, що не народжували, з ВПЛ-асоційованою рецидивною ЦІН II після деструктивних методів лікування в анамнезі.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі медико-соціального аудиту визначено найбільш значущі чинники ризику розвитку рецидиву ВПЛ-асоційованої ЦІН після деструктивних методів лікування ШМ у жінок перименопаузального віку.

Розробка та імплементація в гінекологічну практику сукупності діагностичних заходів базувалась на визначенні змін вагінального біоценозу, генотипування ВПЛ та вірусного навантаження, стану клітинної і гуморальної ланок імунітету у сироватці крові та цервікальному слизу, цитологічних ознак ЦІН II та аномальних кольпоскопічних картин. Визначено характер експресії імуногістохімічних маркерів Ki-67, p16^{INK4} та капсидного білка L1 ВПЛ.

В результаті запропонованого лікувально-профілактичного комплексу та оптимізованого менеджменту післяопераційної реабілітації стан нормоценозу

досягнуто у 93,3% пацієнток, ефект повної реепітелізації ШМ у 100,0% пролікованих жінок з відсутністю АКК в 100,0% і тотальним цитологічним регресом HSIL (ЦІН II) з 100,0% до 0,0%. Ефективність і безпечність запропонованих лікувально-профілактичних заходів доведено повною відсутністю множинного інфікування ВПЛ ВКР, клінічно значимого вірусного навантаження і тотальною елімінацією ВПЛ у 96,7% пацієнток, збільшенням загальних показників фізичного на 23,9% та психічного на 37, 6% компонентів здоров'я, що відображає позитивний вплив результатів проведеного лікування на якість життя пацієнток перименопаузального віку з рецидивною ЦІН II.

Впровадження результатів дослідження. Результати проведених досліджень висвітлені в наукових статтях, доповідях на конференціях, впроваджено в практику роботи амбулаторного відділення акушерсько-гінекологічного спостереження КНП «Київський міський пологовий будинок № 3», Центру жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія». Основні положення і практичні рекомендації, одержані при виконанні дисертаційної роботи, запроваджені у навчальний процес кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця при викладанні студентам, лікарям-інтернам, клінічним ординаторам, аспірантам, лікарям.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою під керівництвом наукового керівника д. мед. н., професора Бенюка В.О. обрано науковий напрямок за темою дисертаційної роботи. Авторкою особисто проаналізовано науково-дослідну літературу з досліджуваної патології, проведено проблемно-орієнтований інформаційно-патентний пошук, анкетування та комплексне клініко-лабораторне обстеження жінок перименопаузального віку з рецидивною після деструктивних методів лікування цервікальною інтраепітеліальною неоплазією. Дисертанткою проведено забір біологічного матеріалу для лабораторного цитологічного, імуногістохімічного досліджень та кольпоскопічної діагностики, розроблено та впроваджено лікувально-профілактичний комплекс заходів у хворих з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, асоційованою з папіломавірусною інфекцією. Особисто авторкою описано та інтерпретовано отримані результати,

виконано їх статистичну обробку та сформовано висновки, визначено і запропоновано практичні рекомендації, опрацьовано і оформлено до друку наукові роботи та виступи. Всі результати, наведені в дисертаційній роботі, отримані самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертаційного дослідження доповідались на наукових форумах і конференціях: «Безпека пацієнтів в Україні: на шляху до національного плану дій до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року», Київ, 2021; «Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди», Київ, 2022; «Актуальні проблеми безпеки і гігієни лікарень, персоналу і пацієнтів», Київ, 2023; «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології», Київ, 2024; XI Україно-Німецькому конгресі «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині», з майстер-класом: «Радіохвильова конусна ексцизія шийки матки», Київ, 2024; «І-му студентському форумі: інновації в акушерстві та гінекології, Київ, січень 2025 р.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них: 3 статті у виданнях, що індексуються міжнародною базою Scopus, 1 стаття у виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 2 тези у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг роботи. Основний текст дисертації викладено на 237 сторінках машинопису у складі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, літературних джерел та додатків. Роботу ілюстровано 53 таблицями, 35 рисунками. Список літератури у своєму складі має 210 літературних джерел, які викладені на 22 сторінках. Розділ «Додатки» містить 1 додаток, щорозміщений на 3 сторінках.

РОЗДІЛ І.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І ТАКТИКУ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ

1.1. Патогенетичні аспекти цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок в перименопаузальному періоді

Передракові стани і рак шийки матки (РШМ) залишаються актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення, що зумовлює високі показники захворюваності та смертності серед жінок у всьому світі, незважаючи на досягнення в реалізації скринінгових програм та профілактичних щеплень, зокрема у країнах з низьким та середнім рівнем доходу [141, 152, 180].

Захворювання ШМ займають провідне місце в структурі патології репродуктивної системи і виявляються у 15-20% жінок репродуктивного віку та в 5-9% жінок у менопаузі [23, 34, 59, 180]. У структурі захворювань ШМ превалюють запальні процеси екзо- та ендocerвіксу (76–90%), дисплазії (33%), ектопії (22–25%), поліпоподібні утворення (10%) [43, 44, 51, 56, 103, 205].

За даними літератури, щорічно в світі первинно діагностується більше 30 млн. випадків дисплазії плоского епітелію ШМ легкого ступеня (LSIL) та понад 10 млн. випадків дисплазії помірного та тяжкого ступеня (HSIL) [23, 24, 180, 207]. Доведено, що дисплазія, або цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН), займає проміжне положення між нормальним епітелієм ШМ та раком *in situ* і відноситься до передракових станів, що передують розвитку інвазивного РШМ [3, 4, 23, 30, 40, 49, 51, 57, 59].

За даними ВООЗ і Європейської організації з досліджень генітальних інфекцій і неоплазії, Національного інституту здоров'я США, головним фактором виникнення та прогресії CIN вважається інфекційний фактор, і, передусім, високоонкогенні штами вірусу папіломи людини (ВПЛ) [57, 86, 139, 140, 144, 207]. Кожен рік у світі діагностується близько 2,5-3 млн. випадків папіломавірусної інфекції (ПВІ) [30, 51, 56, 63, 103, 207]. Протягом активного сексуального життя жінки ризик інфікування становить 50–80%; 80% жінок інфікуються ВПЛ вже

через два роки після початку статевого життя [54, 87, 155]. Персистуюче інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ у 99,7% є причиною розвитку РШМ [25, 29, 30, 100]. У жінок віком понад 30 років ризик персистенції ВПЛ збільшується у 10 разів [28, 40, 120]. В Україні частка двох типів ВПЛ високого онкогенного ризику – 16 і 18 – сягає до 70% РШМ. За даними ВООЗ, смертність від цього захворювання в Україні в 2,5 рази вища, ніж у країнах ЄС; в цілому згідно інформації ВООЗ 99% випадків РШМ є ВПЛ-асоційованими [207].

РШМ є четвертим за поширеністю раком у світі в жінок після раку молочної залози, колоректального раку та раку легенів. Щорічно реєструється 528 000 нових випадків РШМ. В структурі онкогінекологічної захворюваності РШМ займає друге місце [30, 56, 206, 207]. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України за 2021-2022 р. р., РШМ займає 5 місце в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення серед жіночого населення, становлячи 5,5%. У 2022 році було зареєстровано 3004 нових випадків РШМ. Рівень смертності від РШМ у 2022 році становив 1106 випадків [21, 34, 205].

Більшість жінок інфікуються невдовзі після того, як починають статеве життя, і найвища поширеність його спостерігається у віці до 25 років [54, 72, 120, 155]. Після 30 років зростає небезпека персистенції ВПЛ та, відповідно, частота ЦІН та РШМ. Пік захворюваності на РШМ припадає на 45 років [30, 174, 197]. В Україні найбільша частота виявлення раку шийки матки припадає на вік 45-49 років [21].

Сучасна система цінностей, характерна для другої декади ХХІ століття, акцентує увагу на саморозвитку, кар'єрі та задоволенні від життя, надає жінкам можливість вільно розпоряджатися своїм тілом і репродуктивними планами, що є однією з причин відкладання народження першої дитини на більш пізній вік [71, 89, 124]. Крім того, зростає чисельність міського населення, для якого більш типовим є народження лише однієї дитини, а несприятливі економічні умови та порушення репродуктивного здоров'я та зниження якості життя спричиняють зниження рівня народжуваності [18, 89].

Вагітність у період перименопаузи може бути пов'язана з ризиками як для матері, так і для дитини. Вагітні жінки старшого віку більш схильні до розвитку гестаційного діабету, гіпертензії, дистресу плода, передчасних пологів, передлежання і прирощення плаценти та післяпологових кровотеч [8, 18, 119]. Вагітність у жінок старшого віку може становити загрозу для плода — низька маса тіла при народженні, низькі бали за шкалою Апгар, більша ймовірність генетичних порушень та вроджених аномалій, а також – розродження шляхом операції кесарева розтину [8, 16, 82].

З кожним роком кількість жінок старших вікових груп прогресивно зростає. За даними ВООЗ, у більшості країн світу тривалість життя жінок після 50 років коливається від 27 до 32 років. Це особливий період життя, коли жінки найбільш схильні до розвитку захворювань і зниження якості життя [22, 36, 45]. Згідно з даними численних авторів, у 40–80% жінок перименопаузального віку виникають суттєві порушення в стані здоров'я, що знижують продуктивність та призводять до соціальної дезадаптації у віці потенційно найбільшої громадської активності, які при переході у старший вік лише посилюються [6, 11, 22, 170, 176].

Перименопауза – це період від появи перших клімактеричних симптомів, що зазвичай починається у віці 40–45 років, до одного року після останньої самостійної менструації [5, 24, 46, 170, 175]. Перименопаузальний синдром проявляється клінічними симптомами з нейровегетативними та психопатологічними розладами, що вимагають адекватної терапії, спрямованої на корекцію гормонального гомеостазу [42, 74, 80, 81, 126, 147, 185]. Іншій категорії жінок в перименопаузі потрібна контрацепція, або терапевтичні підходи для продовження фертильності [67, 90, 170, 198]. Вікові зміни як репродуктивної системи, так і організму загалом починаються саме в перименопаузі, що вимагає ретельної уваги фахівців, адже на цьому етапі важливою є розробка довготривалих програм з метою збереження здоров'я жінок.

При переході в постменопаузу, такі урогенітальні розлади як диспареунія, вагінальна сухість тільки посилюються, на відміну від вазомоторної симптоматики

[19, 156, 172]. Менопаузальний перехід та коливання вмісту гормонів в організмі жінки може впливати на розвиток нетримання сечі [16, 20, 24, 158, 191].

Для оцінки тяжкості менопаузальних проявів та їх динаміки під час лікування використовується міжнародна шкала MRS (Menopause Rating Scale), що є офіційно стандартизованою згідно з психометричними вимогами і поділена на три незалежні компоненти: психологічна, сомато-вегетативна й сечостатева підшкали. MRS включає 11 пунктів (симптомів або скарг), кожен із яких може отримати від 0 (відсутність) до 4 балів (тяжкі симптоми) залежно від ступеня вираженості скарг [10, 85, 183, 185, 192].

Для оцінки якості життя використовується опитувальник SF-36, що дозволяє оцінити фізичне функціонування, діяльність, больові відчуття, стан здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я [7, 15, 91, 105, 126, 193, 202]. У численних дослідженнях аналіз якості життя за шкалою SF-36 показав, що показники фізичного здоров'я і психоемоційного стану значно нижче у жінок з перименопаузальним синдромом, ніж у здорових пацієнток [16, 17, 26, 124, 203, 208].

Перименопауза є критичним періодом для моніторингу здоров'я жінки, оскільки в цей час зростає ризик розвитку онкологічних захворювань: підвищується частота злоякісної патології, гіперплазії та поліпів ендометрію, лейоміом, що можуть супроводжуватися аномальними матковими кровотечами [60, 162, 189].

Доведено, що жінки перименопаузального віку належать до групи ризику розвитку ЦІН і РШМ, на що впливає тривала персистенція ВПЛ в асоціації з хронічними ІПСШ, низька спонтанна елімінація вірусу, множинне інфікування та високе вірусне навантаження [43, 57, 70, 94].

У період перименопаузи зменшення естрогенної насиченості викликає низку фізіологічних змін: рівень клітин плоского епітелію ШМ, який атрофується, стромальних кровоносних судин і глікогену знижується, тому шийка матки майже не реагує на оцтову кислоту, а фарбування шийки матки водним розчином йоду виявляє нерівномірне жовте забарвлення, ШМ виглядає блідою і атрофованою. Ці

фізіологічні зміни знижують точність оцінки кольпоскопії, біопсії та цитології. Таким чином, підозрілі ураження важко ідентифікувати, що призводить до патологічного підвищення ступеня ураження в зразках конізації [39, 62, 137, 181]. Крім того, хибнопозитивна дисплазія ШМ під час перименопаузи може бути ранньою ознакою генітоуринарного синдрому [158, 191, 204].

Незважаючи на успіхи, досягнуті в реалізації скринінгових програм і лікуванні захворювань, спричинених ПВІ, частота LSIL або HSIL, асоційованої з ВПЛ ВКР, становить від 9% до 21% [113, 166, 181, 195]. Це важлива медична й соціальна проблема в усіх економічно розвинених країнах. Науковці наголошують, що у складній і розгалуженій проблемі РШМ ключове положення мають три основні напрями: патогенетичне обґрунтування методів профілактики, рання діагностика, удосконалення методів лікування дисплазії і преінвазивного раку для попередження інвазивного раку. Ці три напрями повинні привести до розв'язання важкої, але реальної задачі – звести до мінімуму захворюваність і смертність від РШМ [4, 23, 66, 84, 101, 125, 153, 196].

З метою подолання проблеми РШМ за ініціативи ВООЗ розроблено стратегію «потрійного втручання», з досягненням визначених цілей до 2030 року, а саме: 90% дівчат мають бути повністю щеплені вакциною проти ВПЛ до 15 років; 70% жінок потребують дворазового скринінгу високоефективним тестом до 35 та 45 років відповідно; 90% респонденток з виявленим захворюванням ШМ потребують адекватного лікування та догляду [30, 63, 99, 205, 206].

Сучасні методики лікування патології ШМ, що розвинулась на тлі ВПЛ-інфекції, включають системну і місцеву імунокоригуючу терапію, а також різні методи деструкції патологічного вогнища [63, 187, 188]. Найбільш перспективним поряд з проведенням вакцинації та скринінгових програм є своєчасне та адекватне лікування преінвазивної патології ШМ [43, 68, 97, 201]. Для підвищення ефективності терапії необхідним є комплексний підхід до лікування з урахуванням віку жінок та прогностичних факторів ризику, формування алгоритму лікування з проведенням реабілітації [27, 50, 102].

Доброякісні захворювання ШМ за даними різних авторів складають 10-45%,

передракові – 20-67% серед гінекологічних захворювань, а при несвоєчасній діагностиці і нераціональному веденні збільшують ризик розвитку РШМ [30, 96, 163, 171, 187].

Виділяють наступні форми патологічних змін ШМ:

1. Доброякісні або фонові патологічні процеси в тканинах ШМ (МКХ-10: N84.1, N86) – стани, при яких зберігається нормоплазія епітелію (відсутність порушень процесів мітозу клітин епітелію, їх дозрівання, диференціювання, експлоїації): псевдоерозія (ектопія, ектропіон); істинна ерозія; поліп ШМ; лейкоплакія; гострі та плоскі кондиломи.
2. Передракові процеси ШМ (МКХ-10: N87, Д 06) – патологічні процеси, при яких порушується нормальна стратифікація епітелію в зв'язку з гіперплазією базальних та парабазальних клітин й порушенням їх подальшого диференціювання.
3. Рак шийки матки (МКХ-10: C53).

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) (CIN, cervical intraepithelial neoplasia) – це зміни епітелію ШМ, які полягають в порушенні стратифікації середнього і базального шару, без змін в поверхневому шарі і стромі, але з порушенням шаруватості.

За класифікацією ВООЗ розрізняють три ступеня CIN [163]:

CIN (ЦІН) 1 (слабка дисплазія ШМ) являє собою незначні порушення диференціювання епітелію з помірною проліферацією клітин базального шару. Включає ураження з койлоцитарними змінами та базальною атипією, що обмежується нижньою третиною товщини епітелію. Діагностика даної форми дисплазії при проведенні цитологічного дослідження може бути утруднена, оскільки зміни розташовані глибоко і забір матеріалу не гарантує того, що уражені клітини будуть взяті для дослідження.

CIN (ЦІН) 2 (помірна дисплазія ШМ) характеризується більш вираженими змінами. Ураження з базальною атипією, що охоплює нижню і середню третину товщини епітелію.

CIN (ЦІН) 3 (тяжка дисплазія ШМ) – ураження з базальною атипією на всю товщину епітелію. Морфологічно є значні зміни клітин у вигляді порушень

взаємовідносин клітинного розташування, гігантських гіперхромних ядер, появою патологічних мітозів.

В даний час використовується цитологічна класифікація Бетесда (2014 р.) для трактування цитологічних мазків ШМ. Згідно із двостадійною системою гістологічної класифікації плоскоклітинних уражень аногенітальної ділянки виділяють плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня (LSIL), що відповідає ураженням, гістологічно класифікованим як койлоцитарна атипія та CIN (ЦІН) I, і плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня (HSIL), що відповідає ураженням, які інтерпретуються як CIN (ЦІН) II і CIN (ЦІН) III при патогістологічному дослідженні [107, 114, 138, 199].

Патологічна трансформація клітин ШМ залежить від багатьох факторів, зокрема від онкогенності генотипу ВПЛ, імунологічного статусу та генетичної схильності [72, 94, 135, 167].

Чинники ризику виникнення патології ШМ можна розділити на дві основні групи – пов'язані з інфікуванням ВПЛ та не пов'язані. Пов'язані з інфікуванням ВПЛ: ранній сексуальний дебют (у порівнянні з віком першого статевого акту у 21 рік або старше, ризик збільшується у 1,5 рази для жінок 18-20 років і вдвічі для жінок молодше 18 років), проміскуїтет (у порівнянні з одним партнером, ризик збільшується вдвічі з двома партнерами та втричі з шістьма або більше партнерами), статевий партнер високого ризику (наприклад, партнери з кількома сексуальними партнерами, ІПСШ в анамнезі або наявністю інфекції ВПЛ), ІПСШ (трихомоніаз, хламідіоз, уреа- і мікоплазмоз, кандидози, герпесвіруси, тощо) в анамнезі, наявність в анамнезі ЦІН або раку вульви чи піхви, імуносупресія (наприклад, ВІЛ-інфекція). Не пов'язані з ВПЛ: низький соціально-економічний статус, застосування комбінованих гормональних контрацептивів ≥ 5 років у ВПЛ-позитивних жінок, тютюнопаління (паління тютюну пов'язане із підвищеним ризиком плоскоклітинного РШМ, але не аденокарциноми), спадковість (ризик захворювання ШМ у жінок з сімейним обтяженим анамнезом в 1,6 рази вище в порівнянні з жінками без цієї схильності).

Крім описаних вище чинників розвитку неопластичних процесів ШМ слід зазначити наявність дисгормональних станів з переважанням ановуляторних циклів, травматичних ушкоджень ШМ під час пологів та абортів. ПВІ може створювати передумови для зниження фертильності, розвитку безпліддя і незворотніх порушень в органах репродуктивної системи, що потенційно сприяє збільшенню частоти акушерсько-гінекологічних ускладнень і перинатальних втрат [108, 109, 111, 112].

Інкубаційний період ПВІ складає від декількох місяців до багатьох років. Можливе інфікування одразу кількома типами ВПЛ. Переважна більшість інфекцій, спричинених ВПЛ, у молодих жінок закінчуються елімінацією вірусу [44, 66, 70, 143]. Встановлено, що з моменту інфікування до появи вірус-індукованих неоплазій ШМ минає 5-10 років. Рак *in situ* переходить в інвазивний рак без лікування у 36% випадків через 3,8-5,7 років [23, 49, 57, 160].

1.2. Вплив ВПЛ-інфікування на розвиток цервікальної інтраепітеліальної неоплазії

ВПЛ – сімейство мілких безоболонкових ДНК-вірусів, які належать до підгрупи А сімейства паповірусів (Papoviridae), що здатні інфікувати плоский епітелій або клітини з потенціалом перетворення в плоский епітелій різних анатомічних зон. У складі віріону присутні два шари структурного білка: внутрішні білки, з'єднані з ДНК, що є клітинними гістонами та капсидні білки, які є типоспецифічними антигенами [28, 37, 59, 83].

На сучасному етапі ідентифіковано більше 140 різних типів ВПЛ, проте ідентифіковано вже більше 300 нових типів [57, 59, 66, 139,]. Ідентифіковані види ВПЛ класифікують на підставі властивості індукувати неопластичні процеси: папіломавіруси низького канцерогенного ризику, середнього та високого. До ВПЛ ВКР належать 19 типів (віруси 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82 типи), що відносяться до канцерогенів класу [14, 29, 173, 207]. ВПЛ 16-го та ВПЛ 18-го типів є найпоширенішими штамами високого ризику, відповідальними майже за 95% випадків РШМ [49, 122, 131, 140].

За даними досліджень, при легкій дисплазії ВПЛ визначається в 25% випадків, помірній – 80%, важкій дисплазії і cancer in situ – 88% [25, 51, 57, 59, 139, 140, 144]. Відомо, що перебіг ВПЛ залежить від стану імунної системи – виділяють транзиторний, латентний і персистувальний перебіг. У 70–80% спостережень перебіг може бути транзиторним, при якому відбувається спонтанна елімінація збудника [61, 70, 83, 86]. У разі латентного перебігу відсутні клінічні та морфологічні зміни при виявленні ДНК вірусу, що потребує спостереження та постійного контролю стану епітелію ШМ, піхви та вульви [57, 61, 84, 94, 186]. Регрес ВПЛ безпосередньо залежить від стану Т-клітинного імунітету і нейтралізуючих антитіл, які блокують поширення вірусної інфекції [41, 44, 57, 66].

У більшості інфікованих ВПЛ може здійснити спонтанну елімінацію впродовж року, без клінічних проявів у пацієнток. У 20–30% випадків персистенції ВПЛ спостерігається Прогресування захворювання може спостерігатись в 20-30 % випадків [182, 186]. Персистенція ВПЛ-інфекції відбувається на тлі великої кількості механізмів ухилення від імунної відповіді, а саме: цикл реплікації обмежений епітелієм, відсутність віремії, цитолізу та запалення, наявність локальної імуносупресії за рахунок вірусних білків [28, 40, 86, 94]. Тривала персистенція ПВІ, зокрема вірусів 16 і 18 типу, у 70% випадків спричиняє розвиток плоскоклітинних карцином та в 85% всіх аденокарцином. Наявність високоонкогенних типів ВПЛ та їх персистенція протягом 2 років різко підвищує ризик розвитку ЦІН та РШМ [66, 97, 103, 104, 133, 139].

У разі розвитку ВПЛ-асоційованих захворюваннях закономірно розвиваються імунодефіцитні стани, які можуть бути зумовлені недостатністю різних ланок імунної системи. Саме стан імунного захисту організму впливає на можливість реінфекції та тривалу персистенцію ВПЛ [28, 40, 61, 70, 186].

На сьогоднішній день виділяють декілька етапів канцерогенезу ШМ, що ініціюється вірусами папілом: первинне інфікування (проникнення у слизову оболонку); персистенція вірусного геному і поширення вірусних частинок; інтеграція вірусної ДНК у геном пошкодженої клітини; індукування мутацій клітинної ДНК; нестабільність клітинного геному; селекція клону клітин з

мутацією ДНК (з вбудованою вірусною ДНК); активне розмноження зміненого клону клітин (ріст пухлини). У зараженій клітині вірус знаходиться у 2 формах: епісомальній (поза хромосомами клітини) - доброякісна форма та інтрасомальній - інтегрована (вбудований у геном клітини) - злоякісна форма паразитування вірусу [14, 29, 197].

Реплікація вірусу відбувається лише у клітинах базального шару, а в клітинах інших шарів епідермісу вірусні частини лише персистують [40, 43, 57, 94, 186]. При зміні проліферативної фази відбувається експресія вірусних генів і синтез нових вірусних часток, що призводить до специфічних морфологічних змін, характерних для ПВІ, в проміжних і поверхневих шарах шкіри - «койлоцитарної дисплазії»: койлоцитоз екзоцервікальних епітеліоцитів, різного ступеня вираженості акантоз, наявність гігантського ядра, багатоядерних клітин, моноклеарні кератиноцити, гіпергрануляції та специфічний паракератоз. Змінені клітинні елементи стають основою для розвитку майбутнього злоякісного ураження ШМ [75, 106].

Капсид ВПЛ складається з основного капсидного білка L1 та малого капсидного білка L2. При проникненні ВПЛ в клітину капсид зазнає численних змін конформації, що призводить до ендосомального поглинання віріону та подальшого транспортування білка L2 разом з вірусною ДНК в комплекс Гольджі. Далі слідує перший етап розвитку інфекційного процесу - реплікація. Спочатку експресуються ранні гени E1, E2, E5, E6 та E7, потім відбувається зниження їх експресії і поступово наростає експресія пізніх генів L1 і L2 [83, 86, 106].

При інфікуванні ВПЛ та ЦІН розвиваються вторинні імунодефіцитні стани – дисфункція Т- і В-систем імунітету, дефект системи інтерферонів та зміна балансу про- і протизапальних цитокінів, що захищає вірус від елімінації ефекторами імунної системи людини [70, 145]. Клітинний імунітет (Т-клітинна імунна система) відіграє основну роль як у персистенції ПВІ, так і в спонтанному регресі (у 90% випадків протягом 6-8 міс). При HSIL та по мірі прогресії раку спостерігається значне зменшення співвідношення CD4/ CD8 як в осередку патології, так й у периферичній крові [69, 165, 190].

ШМ відіграє важливу роль в імунному захисті організму завдяки локальній продукції імуноглобулінів та їхній абсорбції з плазми крові. У складі цервікального слизу здорових жінок присутні всі основні класи імуноглобулінів: G, A, M, а також секреторний IgA. Секреторний імуноглобулін A (sIgA) є ключовим елементом місцевого гуморального імунітету, оскільки є типовим імуноглобуліном слизових оболонок, що перешкоджає прикріпленню мікроорганізмів до епітеліальних клітин, запобігаючи колонізації слизової бактеріями [78, 131]. Крім того, sIgA нейтралізує бактерії та віруси, слугуючи першим антимікробним бар'єром. До того ж, допомагає у захисті від аутоімунних захворювань і новоутворень, забезпечуючи додатковий захисний шар для слизових оболонок і знижуючи ризик розвитку патологічних процесів у тканинах шийки матки [117]. При дослідженні рівня імуноглобулінів в секреті цервікального каналу при доброякісних та передракових захворюваннях ШМ діагностовано прямо пропорційну залежність концентрації Ig A та Ig G зі збільшенням важкості захворювання [78, 103, 117, 130].

Важливе значення в здійсненні імунної відповіді мають цитокіни, які представляють собою групу міжклітинної взаємодії, в яку входять інтерферони (ІФН), інтерлейкіни (ІЛ) та фактори росту. Синтезувати цитокіни здатні різні клітини, однак, найбільш істотне значення в протівірусному захисті мають клітини, які знаходяться в прямому контакті з вірусом [103, 145, 205].

Інтерферони - це цитокіни першої фази імунної відповіді, що володіють протівірусними, антипроліферативними та імуностимулюючими властивостями шляхом посилення цитотоксичної активності Т-лімфоцитів і стимуляції їх здатності знищувати клітини зі зміненою антигенною структурою [173]. ІФН- α належить до інтерферонів I типу і відіграє ключову роль в локальному і системному протівірусному захисті. При дисбалансі між Th1- і Th2-відповіддю інгібітори ІФН- α блокують ефекти інтерферонів, що призводить до прогресивного перебігу захворювання, посилює тенденцію до хронізації та рецидивуючого перебігу патологічного процесу [86, 121].

Інтерферон гамма (ІФН- γ) належить до інтерферонів II типу, ключовими продуцентами якого є макрофаги, натуральні «кілери» і Т- лімфоцити

безпосередньо після їх активації вірусними, бактеріальними, паразитарними агентами та іншими чинниками, що викликають запалення. Завдяки широкому спектру біологічних властивостей, ІФН- γ відіграє ключову роль у формуванні як вродженого, так і адаптивного імунітету проти різноманітних інфекційних агентів і пухлинних клітин. Знижена здатність клітин до індукції ІФН- γ у відповідь на інвазію бактерій і вірусів ускладнює елімінацію збудника, що зрештою може призвести до розвитку хронічної інфекції [44, 103, 145].

Фактор некрозу пухлини (TNF- α) є індуктором цитокінового шляху регуляції клітинного росту та впливає на активність ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), який в незмінених клітинах майже не виявляється. ЦОГ-2 бере участь в активації проліферації клітин, пригніченні апоптозу, неоангіогенезі та синтезі ендogenous естрадіолу [86, 118, 129, 186].

Наявність та експресія ВПЛ в організмі є недостатнім чинником для канцерогенезу. На додачу до вірусної експресії генів-ініціаторів цервікальної неоплазії існують ко-фактори, що впливають на розвиток пухлинної прогресії епітелію шийки матки. Одним з надзвичайно значущих кофакторів прогресування і персистенції ВПЛ є стан піхвового дисбіозу [1, 72].

У жінок з патологією ШМ виявляють умовно-патогенну флору та/або патогенну мікрофлору бактеріальної, вірусної, грибової або змішаної етіології. При неспецифічних запальних процесах патологічні зміни у слизовій оболонці ШМ зумовлені дією умовно-патогенних мікроорганізмів, серед яких найчастіше спостерігається кишкова паличка, стрептококи, стафілококи. Особлива роль відводиться інфекціям, тропним до циліндричного епітелію і вражаючим цервікальний канал і уретру. До них відносять *Chlamidia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae* [1, 57, 86, 132, 190].

Бактеріальний вагіноз (БВ) та ВПЛ порушують імунний захист, що разом з ко-факторами канцерогенезу потенціює персистенцію ВПЛ [1, 12, 131]. Зменшення кількості лактобактерій, особливо *L. crispatus*, підвищує рівень рН піхви ($> 4,5$), що може призвести до надмірного росту патогенних мікроорганізмів і зменшення захисної флори. Внаслідок цього у ділянках ектопії та зонах трансформації

епітелію ШМ, в умовах патологічного середовища піхви, розвивається запальна реакція, що стає осередком для тривалої персистенції патогенів, яка може сприяти диспластичним змінам [95, 127, 132]. БВ також асоційований із підвищеним утворенням ферментів, які руйнують епітеліальний шар, що може сприяти ініціації ВПЛ-інфекції [1, 12, 57]. Крім того, наявність БВ асоціюється з підвищенням рівня прозапальних цитокінів і хронічним запаленням у слизовій оболонці піхви, що може призводити до диспластичних змін [1, 184].

1.3. Особливості клінічного перебігу, сучасні принципи діагностики і терапії цервікальної інтраепітеліальної неоплазії

Оскільки перебіг диспластичних процесів ШМ безсимптомний, специфічні скарги пацієнток відсутні, діагностику патологічних процесів ШМ забезпечується правильною інтерпретацією результатів клінічного, кольпоскопічного, цитологічного та гістологічного досліджень [55, 68, 102, 188].

Цитологічне дослідження цервікальних мазків за Папаніколау (ПАП-тест) залишається одним із ключових методів скринінгу патологічних станів ШМ. Особливо важливим є виявлення у мазку клітин плоского епітелію, ендоцервікальних та метапластичних клітин, що підтверджує отримання матеріалу із зони трансформації, яка є зоною підвищеного ризику розвитку РШМ [38, 40, 78, 93]. Критерієм виявлення ВПЛ при цитологічному дослідженні мазків, отриманих з ектоцервіксу, є наявність в них койлоцитів (клітин, що мають виражену перинуклеарну зону просвітлення, яка відокремлює дискаріозне ядро від потовщеної цитоплазми) та дискератоцитів (клітини зі збільшеним темним пікнотичним ядром з поверхневих зроговілих шарів багатошарового плоского епітелію) [64, 65, 146, 161].

Основні недоліки даного методу наступні: дозволяє виявляти лише клінічні та субклінічні форми інфекції; є ризик отримання хибнонегативних результатів при LSIL, оскільки в мазок зазвичай потрапляють поверхневі клітини плоского епітелію, тоді як койлоцитоатипія розташована в глибших шарах багатошарового плоского епітелію. Чутливість цитологічного методу коливається від 50% до 80%, однак його невисоку чутливість частково можна компенсувати повторними

дослідженнями через короткі проміжки часу [65, 161, 168]

Ефективність цитологічного скринінгу обмежується високим відсотком хибнонегативних (від 5 до 50%) та хибнопозитивних (від 5 до 70%) результатів [31, 136, 145, 184].

Один зі способів підвищення ефективності скринінгу – це тестування на ВПЛ, яке дозволяє виявити 20-30% жінок із цервікальними захворюваннями, що отримали хибнонегативні результати цитології [96, 161]. Тестування на виявлення ДНК ВПЛ нині замінює цитологію в скринінгу РШМ. Відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ, саме цей метод рекомендовано як основний тест для первинного скринінгу, а також для сортування та контролю лікування [33, 53, 57, 102]. Перевагою ВПЛ-тестування при первинному скринінгу є можливість збільшити проміжок між проведенням контрольних обстежень для жінок з негативним результатом ВПЛ-тесту за рахунок високої чутливості і прогностичної значимості негативних результатів [33, 115, 121, 122].

Первинне скринінгове тестування на ВПЛ із генотипуванням слід виконувати 1 раз на 5 років, починаючи з 25 років [122, 125, 141]. ВПЛ-тестування у молодих жінок має низьку специфічність, що призводить до значної гіпердіагностики та необґрунтованої терапії, оскільки приблизно у 80% випадків інфікування має короткочасний характер і завершується спонтанним одужанням та елімінацією вірусу [53, 57, 58, 157]. Позитивний результат лабораторного дослідження на ДНК ВПЛ у більшості випадків не дозволяє прогнозувати розвиток РШМ, проте він має високу прогностичну значущість, особливо якщо на фоні ВПЛ-інфекції вже спостерігається дисплазія ШМ, що дозволяє визначити ступінь канцерогенного ризику [34, 98, 115, 121].

Інформативним методом обстеження хворих з патологією ШМ є кольпоскопія, основна мета якої полягає в оцінці стану екзоцервіксу та виявленні осередків ураження для проведення прицільної біопсії [39, 130, 136, 149]. Специфічною кольпоскопічною ознакою ПВІ ШМ вважається нерівномірне поглинання водного розчину Люголя білуватою після оцту ділянкою епітелію (у формі йод-позитивних пунктацій і мозаїки). Крім того, ознаками ПВІ ШМ можуть

бути оцтово-білий епітелій, лейкоплакія, пунктація, білі вирости і мозаїка, атипова зона трансформації, перлоподібна поверхня після оброблення оцтом [35, 38, 149, 159].

Беззаперечними перевагами кольпоскопії є висока чутливість діагностики HSIL(ЦІН II, ЦІН III); можливість огляду великих поверхонь; з'ясування точної локалізації атипічного ураження; неінвазивність та можливість багаторазового повторення [35, 39, 151]. Однак можливості кольпоскопії обмежені хибнопозитивними (від 4 до 33%) та хибнонегативними результатами (від 15 до 62%), низькою специфічністю (особливо для діагностики LSIL), відносно високою вартістю в порівнянні з цитологічним методом [130, 151].

В даний час виникають сумніви щодо можливості точно встановити характер патологічного процесу та правильно визначити ділянку ШМ, яка підлягає прицільній біопсії під час кольпоскопії. Це пов'язано з тим, що весь спектр морфологічних ознак епітеліальних неоплазій та преклінічної стадії раку може бути маскований під будь-якою кольпоскопічною картиною [35, 38, 39, 149]. З метою оцінки результатів кольпоскопії, застосовують модифікований індекс Рейда (the modified Reid colposcopic index (RCI)), що дозволяє прогнозувати гістологічний діагноз та систему оцінки аномальних результатів кольпоскопії за системою M. Coppleson et al., 1993 [141, 142, 148].

Традиційна ексцизійна біопсія є «золотим стандартом» дослідження щодо діагностики патології ШМ [130, 136, 188]. Вирішальна перевага цього методу - можливість дослідження на клітинному рівні структурних змін екто- та ендocerвікса, однак головним недоліком є інвазивність, що обмежує його широке застосування в зв'язку з травматизацією ШМ і стимуляцією проліферативних процесів в зоні загоєння [120, 128, 188].

Гістологічна картина патології ШМ характеризується дистрофічними змінами епітеліоцитів, заміною гладеньком'язових елементів на колагенові волокна. У разі важкого цервіциті у багатошаровому плоскому епітелії спостерігається гіперкератоз, акантоз, поліморфізм ядер та клітин, зменшення або зникнення глікогену в клітинних елементах. [32, 38, 120, 130, 149, 188].

Надзвичайну діагностичну цінність мають імуногістохімічні маркери: білки-регулятори клітинного циклу та апоптозу (p16, p53, bcl-2) і маркер проліферативної активності Ki-67. Активно вивчається експресія багатьох інших білків, таких як молекули адгезії (CD44, E-кадгерин, Р-катенін) та фактори росту (EGFR, TGF- β) [76, 106, 134, 145, 209].

p16 - клітинний протеїн, що бере участь у регуляції клітинного циклу шляхом інгібування циклінзалежної кінази, тим самим сповільнюючи клітинний цикл (блокує перехід від фази G1 до фази S). У незмінених епітеліальних клітинах ШМ протеїн p16 експресується в дуже малій кількості та імуногістохімічними методами не виявляється [61, 118, 134, 178, 209]. При інфекції ВПЛ онкогени ВПЛ Е6 та Е7 призводять до надмірної експресії p16 [69, 145, 178, 209, 210].

Експресія білка Ki-67 збільшується з наростанням ступеня диспластичних уражень епітелію ШМ і сягає максимуму при інвазивному плоскоклітинному РШМ, одночасно з цим змінюється і локалізація Ki-67-позитивних клітин у товщі епітелію: збільшення кількості клітин у середньому і поверхневому відділах епітелію ШМ при прогресії дисплазії [123, 134, 145, 178, 209, 210].

Капсидний білок L1 є специфічним фактором для уражень, викликаних ВПЛ, і пов'язаний з вірусним виробництвом, яке відбувається лише за умови збереження незмінної продукції генів папіломавірусу в незміненому епітелії. Пошкодження ДНК ВПЛ, що виникають при реплікації, призводять до порушення циклу ураженої клітини, яка стає генетично нестабільною і не здатна здійснювати свою програму диференціювання. При цьому вірусний ген L1 функціонально інактивується та втрачає здатність до синтезу капсидного білка, що при ЦІН та РШМ не дозволяє сформувати вірусні частки [104, 106].

Рекомендації щодо скринінгу на РШМ базуються на нормативних документах МОЗ України та рекомендаціях світових наукових спільнот, що спеціалізуються на цервікальній патології (Американська асоціація раку, Американська асоціація кольпоскопії і цервікальної патології, Американська асоціація скринінгу клінічної патології) [3, 4, 9, 73, 159, 171, 177, 182].

Початок скринінгу РШМ не прив'язаний до початку статевого життя, хоча інфікованість ВПЛ є найвищою у молодих жінок, інфекція зазвичай спонтанно елімінується у 90% випадків протягом 2-х років [27, 53, 97]. Рутинний скринінг РШМ застосовується лише у жінок, які не здійснювали скринінгу раніше, не мають симптомів патології ШМ, не мають аномальних результатів попереднього скринінгового обстеження і, відповідно, не потребують спостереження з приводу аномальних результатів попередніх скринінгових обстежень [97, 102, 121, 152].

Враховуючи високу поширеність транзиторної ВПЛ-інфекції серед молодих жінок, первинний скринінг РШМ у віці від 21 до 24 років проводиться тільки шляхом цитологічного дослідження ШМ 1 раз на 3 роки [3, 4, 150, 179, 194]. У віці 25-64 років рекомендовано проведення PAP-тесту та ВПЛ-тесту (co-testing) один раз на 5 років [4, 27, 53, 55]. Можливо також первинне скринінгове тестування на ВПЛ виконувати із генотипуванням 1 раз на 5 років або проведення PAP-тесту 1 раз на 3 роки [102, 161, 168, 182]. Позитивний результат первинного скринінгового тестування на ВПЛ потребує проведення як генотипування, так і цитологічного дослідження, незалежно від генотипу ВПЛ, для визначення тактики подальшого ведення на основі оцінки ризику [3, 4, 41, 168, 173]. Перевага проведення подвійного тесту (co-testing) у віці 25-64 років полягає у підвищенні виявлення аденокарциноми і ЦІН ІІІ, а також мінімізації кількості кольпоскопій як більш дорогого і суб'єктивного методу [55, 58, 161, 194].

Адекватний негативний результат попереднього скринінгу РШМ наразі визначається як 2 послідовні негативні тестування на ВПЛ або 3 послідовні негативні результати цитологічного дослідження ШМ протягом останніх 10 років, причому останнє обстеження повинно бути проведено в межах рекомендованого інтервалу скринінгу для використаного методу тестування (протягом попередніх 5 або 3 років, відповідно) [4, 27, 48, 68, 152].

При отриманні результату ВПЛ-позитивний, цитологічного результату NILM, рекомендоване повторне ВПЛ дослідження через 12 місяців. Якщо через рік ВПЛ-негативний, NILM - повернення до рутинного скринінгу, якщо ВПЛ-позитивний, NILM - проведення кольпоскопії [48, 97, 177]. Згідно рекомендацій

Українського національного консенсусу з обстеження та лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу, у разі рецидиву епітеліальної дисплазії (ЦІН II) після конізації ШМ і ВПЛ (+) рекомендоване проведення реконізації [14, 50, 137, 154]. Після ексцизійного лікування епітеліальної дисплазії (ЦІН II/III) пацієнток з позитивним ВПЛ-статусом обсяг спостереження передбачає динамічне цитологічне дослідження кожні 3 місяці протягом перших 2-х років та 1 раз на 6 місяців третього року, а в подальшому – 1 раз на рік протягом 10 років [3, 4, 14]. Скринінг на РШМ припиняють у наступних випадках: жінкам старшим 65 років, у яких не було в анамнезі HSIL протягом останніх 25 років і якщо 3 останніх, проведених поспіль (протягом останніх 10 років), PAP-тести були негативними і за умови, що останній PAP-тест проведений протягом останніх 5 років; або якщо 2 останніх, проведених поспіль протягом останніх 10 років, co-testing (PAP-тест + ВПЛ-тест) мають негативний результат за умови, що останній co-testing проведений протягом останніх 5 років; у жінок після гістеректомії за відсутності в анамнезі ЦІН II+; у осіб будь-якого віку з обмеженою очікуваною тривалістю життя [4, 14, 68, 150].

Останніми роками було запропоновано багато методів лікування захворювань ШМ, включаючи консервативні і оперативні підходи. [3, 4, 23, 31, 149]. Медикаментозне лікування може бути ефективним при ураженнях низького ступеня [72, 77, 130, 196, 204]. При виборі консервативного лікування важливо враховувати широкий терапевтичний спектр дії лікарського засобу на імунну систему, зокрема на стан локального імунітету. Проте, дослідження останніх років показали, що використання консервативної противірусної та імуномодулювальної терапії не є високоефективним для лікування ВПЛ [14, 43, 93, 107, 204].

У разі неефективності медикаментозного лікування, застосовуються методи хірургічного видалення патологічно зміненої тканини ШМ [34, 50]. Вибір найбільш відповідного методу лікування залежить від характеристики уражень ШМ, поширення ураження в цервікальний канал або на піхву, візуалізації переходу багатошарового плоского та циліндричного епітелію (перехідної зони) і важкості супутньої патології [58, 102, 196].

Найбільш доцільним та раціональним є застосування методів ексцизійного лікування, які включають процедури, що видаляють зону трансформації з отриманням матеріалу для патогістологічного дослідження: процедуру петлевої електрохірургічної ексцизії (loop excision of transformation zone, LEEP) або широку петлеву ексцизію зони трансформації (large loop excision of transformation zone, LLETZ), конізацію холодним ножом, лазерну та діатермоконізацію. Метою даних методів є деструкція епітелію з різною глибиною проникнення та повне видалення патологічного вогнища з підлеглими структурами в межах здорових тканин. При оцінці ефективності та безпеки застосування альтернативних хірургічних втручань у жінок з ЦІН методика LLETZ забезпечила отримання оптимальних зразків для гістології та найменшу захворюваність. [92, 107, 159, 187].

Кожен метод лікування має свої переваги і недоліки, деякі методи супроводжуються значною кількістю ускладнень, травматизмом і порушують анатомо-функціональну цілісність ШМ, що у майбутньому чинить негативний вплив на перебіг вагітності та пологів [102, 109, 110, 111, 112, 128, 169].

Діатермокоагуляція до недавнього часу була найпоширенішим методом лікування. Фактором впливу діатермокоагуляції є тепло, що утворюється при проходженні струму через тканину. До недоліків даного діатермокоагуляції можна віднести: високу частоту рецидивів захворювань (до 60%) і травматичність методу, що створює небезпеку кровотечі, рубцевої деформації ШМ. Крім того, деструктивний процес відбувається у всіх структурах ШМ: м'язах, судинах, нервах, у зв'язку з цим виникає цілий ряд небажаних ефектів і ускладнень: кровотеча після відторгнення струпа, виникнення ендометріозу, стеноз цервікального каналу, ускладнення вагітності та пологів (загроза переривання вагітності, передчасних пологів, істміко-цервікальної недостатності), безпліддя [37, 102, 111].

Широкого поширення набув метод кріодеструкції. Механізмом дії кріодеструкції ШМ є миттєва та інтенсивна кристалізація води в зоні впливу. Кріотерапія не викликає склерозування сполучної тканини, не деформує ШМ, не чинить негативного впливу на процеси розкриття ШМ під час пологів, проте,

недостатньо контрольована глибина лікувального впливу обумовлює високу частоту рецидивів захворювань ШМ після лікування (від 15 до 40%) [14, 37, 111].

З метою лікування патології ШМ застосовуються лазери – CO₂-лазер, діодний, гольмієвий та аргоновий. За даними літератури, механізм дії високоенергетичних лазерів полягає в перетворенні квантової енергії в теплову. Залежно від ступеня нагріву вплив лазера проявляється в ефектах розрізу або поверхневого випаровування тканин [27, 50, 125]. До переваг лазерної терапії відносять незначну травматизацію тканин, відсутність стенозу цервікального каналу, відносно рідкісні випадки кровотечі, контроль глибини впливу, мінімальна травматизація оточуючих тканин. Регенерація при лазерному впливі починається на 8-10 добу, завершується через 4-6 тижнів [14, 93, 196]. До негативних моментів відносять: відсутність матеріалу для гістологічного дослідження, ризик зараження носоглотки та очей лікаря при виділенні ДНК ВПЛ з димом [50, 102].

Різновидом монополярної високочастотної хірургії є метод аргоноплазменої коагуляції (АПК). При АПК енергія високочастотного струму передається на тканину безконтактно за допомогою іонізованого газу аргону [102, 187, 196]. АПК дає можливість проводити швидкий та надійний гемостаз при капілярних кровотечах різного характеру та генезу, що важливо при радикальній терапії захворювань шийки матки. Процес загоєння після АПК відбувається в короткі терміни та характеризується відсутністю грубих рубців, що дозволяє використовувати метод у жінок які не народжували. Залежно від обраного режиму та часу впливу на тканину глибина становить від 0,5 до 3 мм. Згідно Європейським стандартам якості лікування ЦІН, при ураженні екзоцервікса необхідно видаляти тканину на глибину 6 мм, що виключає використання методу при ЦІН) [4, 14, 72, 187].

Лікування з використанням аблятивної методики можливо при задовільній кольпоскопії. У сучасних рекомендаціях проведення ексцизії або діагностичної (кругова, конічна) біопсії показані при незадовільній кольпоскопії, при рецидиві ЦІН у разі ураження ендцервіксу [164, 169, 168]. При позитивному ПАП- або ВПЛ-тесті ряд дослідників рекомендує проведення повторного кольпоскопічного

дослідження [25, 33, 171]. При цьому вичікувальна тактика не рекомендується при великій площі ураження або відсутності можливості регулярного спостереження, а також у віці старше 35 років [3, 4, 157]. При гістологічно підтвердженому HSIL застосовують ексцизію або деструкцію, при цьому спостереження під контролем цитології допустимо тільки у дуже молодих пацієнток при невеликій площі ураження з задовільною кольпоскопією та у вагітних жінок [4, 14].

Порівняно новим методом лікування захворювань ШМ є різновид електрохірургічного методу - радіохвильова хірургія. Принцип радіохвильового впливу полягає в використанні вихідної частоти струму в діапазоні 3,8 МГц. На відміну від електрохірургічного методу, принцип роботи радіохвилі полягає не в коагуляції тканини, а в її випаровуванні шляхом порушення стабільності власних електромагнітних диполів води, з яких складається тканина. До переваг даного методу можна віднести високу атравматичність, значну легкість розтину тканин та хороший гемостаз, незначний набряк (відсутність значних ексудативних виділень в післяопераційному періоді), відсутність грубого струпа, менш виражені рубцеві зміни ШМ, практичну відсутність больових відчуттів, косметичний ефект, економічну доцільність (скорочення тривалості операції та післяопераційної реабілітації, можливість проведення маніпуляцій в амбулаторних умовах). На відміну від діатермокоагуляції після радіохірургії кровотечі відзначаються вкрай рідко [27, 88, 168]. Метод дозволяє провести повне видалення патологічно зміненої тканини з подальшим патогістологічним дослідженням біоптата. Зона ураження та площа радикального висічення визначається за результатами цитології та кольпоскопії, глибина ексцизії – нозологічною особливістю захворювання. Загоєння рани після радіохірургічного впливу відбувається під фібриновою плівкою, яка відторгається на 8-14 добу. Повна епітелізація рани відзначається через 28-40 днів. Даний метод успішно використовується при лікуванні фонових і передракових захворювань шийки матки. Ефективність застосування радіохвильового методу складає 94,1 - 98,7% [92, 133].

До переваг методу відносять: мінімальний набряк тканин, який скорочує фазу ексудації, практична відсутність болю під час операції і в післяопераційному

періоді, стерилізуючий ефект випромінюваних радіохвиль, що важливо при лікуванні ендоцервіциту, хорошу репарацію та косметичний ефект [27, 102].

На сьогодні залишаються дискутабельними і вимагають подальшого вивчення питання щодо впровадження і оптимізації ефективних методів лікування передракових захворювань ШМ, асоційованих з ВПЛ. Незважаючи на сучасні методи діагностики і лікування, включаючи цитоморфологічні дослідження, тестування на ВПЛ та хірургічну конізацію, рецидиви диспластичних станів ШМ діагностують у 6% - 30% пацієток [61, 88, 92, 102, 154, 169]. Крім того, після радикального лікування ШМ не завжди виникає повне перекриття екзоцервікса функціонально повноцінним епітелієм, що обумовлено в більшості випадків персистенцією хронічної інфекції в каналі ШМ [102, 154]. З цією метою на етапі відновної терапії застосовуються медикаментозні та немедикаментозні методи лікування для запобігання розвитку запальних процесів на ШМ та скорочення термінів регенерації [116, 168, 196]. Місцеве використовується метилурацил, низько інтенсивне лазерне опромінювання ШМ червоного та інфрачервоного спектрів [12, 154, 201].

Науково обґрунтованим та клінічно ефективним у пацієток з наявністю інфікування ВПЛ є застосування вагінальних гелей, які містять інгредієнти натурального походження (ніосоми гіалуронової кислоти та β -глюкану, фітосоми *Centella asiatica*, екстракт *Coriolus versicolor*, екстракт *Neem*, пробіотик, екстракт *Aloe vera* та ін.) та створюють захисний і лікувальний бар'єри у зоні трансформації ШМ. Блокуючи інтеграцію ВПЛ, гель запобігає утворенню нових уражень, діє як допоміжний засіб для реепітелізації вже існуючих, стимулює регенерацію вагінальної мікробіоти [13, 47, 182, 116, 146, 165, 196].

Багато посилань у літературних джерелах на виявлений прямий зв'язок між дефіцитом вітамінів А, С і виникненням ЦІН, що доводить необхідність рекомендувати ці вітаміни жінкам не тільки для лікування, але і для профілактики змін епітелію ШМ. Важливу роль у відновленні епітелію відіграють такі вітаміни, як Е, В6, В12, фолієва кислота, а також β -каротин, біофлавоноїди, особливо поліфенольні рослинні речовини – олігомерні проатоцианідини (ОРС) [47, 168,

182]. Не менш важливі в лікуванні дисплазії селен, поліненасичені жирні кислоти омега-3, пробіотики та пребіотики, клітковина та ряд ферментів (бромелайн). Доведено, що дефіцит цих біологічних речовин спостерігається у 67% пацієнток з неоплазією ШМ [12, 201].

Принципи профілактики передракової патології ШМ містять раціональне лікування попередніх фонових процесів, що виключає травмуючий вплив на ектоцервікс діатермокоагуляції та хімічних коагулятів, а також своєчасне лікування запальних процесів статевих органів та порушень менструального циклу [102, 129].

Новим підходом до профілактики рецидивів ЦПН, асоційованих з ВПЛ, є блокування основних механізмів канцерогенезу [116, 146]. Хімічна сполука з антиканцерогеними властивостями - індол-3-карбінол, блокує синтез вірусного онкобілка E7, перешкоджає утворенню «агресивного» 16 α - гідроксіестрона, викликає апоптоз вірус-інфікованих клітин. Флавоноїди епігаллокатехін-3-галлат (EGCG) наведено регулюють активність пухлин-супресорних генів (їх оборотні генетичні аномалії - епігенетичні модифікації, є ефективним інгібітором ДНК-метилтрансферази). ДНК-метилтрансфераза – фермент, збільшення якого відзначають при підвищеній пухлиноутворюючій активності клітин, що виникає в результаті метилювання генів протипухлинного захисту [116, 146, 165, 196]. Флавоноїди (кверцетин та його похідні), що входять до складу екстрактів щучки дернистої і трави війника наземного, інгібують синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах за рахунок пригнічення активності вірусоспецифічних ферментів РНК- і ДНК-полімераз, тимідинкінази і зворотної транскриптази, у результаті чого реплікація вірусу стає неможливою. Також виявлено вплив флавоноїдів на синтез ендогенних α - і γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що, в свою чергу, підвищує неспецифічний захист організму проти вірусних і бактеріальних інфекцій. При цьому імуностимулююча активність екстрактів не спричиняє рефрактерності імунної системи [2].

Варто підкреслити, що дослідження патогенезу передракових захворювань ШМ, зокрема механізмів регуляції апоптозу, стану місцевого імунітету та

екосистеми піхви, суттєво сприяють розумінню патологічних станів репродуктивної системи. Цей факт може стати ефективною клінічною стратегією для впровадження оптимального менеджменту цервікальної патології в цілому.

Якщо ВПЛ виявлено у пацієнтки віком до 26 років, то з метою профілактики РШМ їй можна рекомендувати вакцинацію. На сьогодні, на фармацевтичному ринку України доступні 2 вакцини - «Гардасил» та «Церварикс». З точки зору профілактики раку та важких неоплазій їх ефективність практично однакова і близька до 100% [52, 79, 103, 129, 179, 200]. Мета комбінації вакцинації проти ВПЛ та скринінгу на ВПЛ - зробити РШМ рідкісним явищем, який ще залишається основною причиною смерті від раку у всьому світі [14, 99, 160].

Таким чином, за останні роки в клінічну практику активно впроваджуються та розвиваються сучасні діагностично-лікувальні методи. Розвиваються хірургічні технології швидкого, щадного та безкровного розтину тканин при виконанні оперативних втручань. Оптимізуються методи оперативного лікування фонові та передракової патології ШМ, що забезпечують руйнування патологічного осередка в межах здорових тканин, з мінімальним рубцюванням, збереженням архітекτονіки ШМ, генеративного потенціалу жінок репродуктивного віку. Незважаючи на різноманітність лікувальних методів захворювань ШМ, кожна з яких має свої переваги та недоліки, проблема персоніфікованого підходу до лікування кожної групи пацієнтів залишається надзвичайно актуальною. Враховуючи потенційний ризик малігнізації фонових і передракових захворювань, асоційованих з високоонкогенними типами ВПЛ, актуальною є проблема розробки алгоритму, який дозволить виділити групи ризику та забезпечити індивідуалізований підхід до ведення пацієнток із захворюваннями ШМ. Знання та розуміння ко-факторів, які сприяють персистенції та реалізації онкогенного потенціалу ВПЛ, є ключовим для вдосконалення стратегій раннього виявлення, лікування та профілактики рецидивів диспластичних уражень епітелію ШМ та РШМ.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. T.G. Laskava, V.A. Beniuk, O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk, L.D. Lastovetska.

Psychoemotional state quality of life of nullparous women with recurrent squamous epithelial exocervical epithelium in the perimenopausal period. Reproductive Health of woman. Репродуктивне здоров'я жінки. № 5(60)/2022, 57-61. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265474>

2. Бенюк В., Гончаренко, В., Ласкава, Т., Щерба, О., Ластовецька, Л., Никонюк, Т., Майданник, І., & Веретельник Я. Особливості мікробіому піхви та функціональної активності епітеліальних клітин при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку./Репродуктивне здоров'я жінки, 2023, (4), 66–73. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285767>

3. Бенюк В., Гінзбург В., Гончаренко В., Никонюк Т., Ласкава Т., Усевич І., Россовська М. Фармакологічна корекція імунологічних порушень у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, асоційованою з папіломавірусною інфекцією. /Репродуктивне здоров'я жінки, (3), 68-76. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.306410>

4. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок перименопаузального віку. /«Здоров'я жінки», 2024, 5(174), 10-20. Фахове видання. <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/320195/310784>

РОЗДІЛ II.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика пацієнток. Дизайн дослідження.

Дисертаційна робота виконана на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця – КНП «Київський міський пологовий будинок № 3» та Центр жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами впродовж 2021-2024 років, під керівництвом завідувача кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Заслуженого діяча науки і техніки України, д. мед. н., професора Василя БЕНЮКА.

Проведений комплексний аналіз результатів обстеження та лікування 60 жінок, що не народжували, перименопаузального віку з рецидивною після оперативного лікування цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (ЦІН) високого ступеню (CIN II, HSIL), асоційованою з папіломавірусною інфекцією (ПВІ), що отримували терапію у відповідності з чинними стандартами надання медичної допомоги та з використанням оптимізованого нами лікувально-профілактичного комплексу. Дослідження включало три послідовних етапи.

Дизайн дослідження представлено в таблиці 2.1.1.

На першому етапі проводився ретроспективний аналіз медичної документації 300 жінок перименопаузального, серед яких 220 проходили обстеження і лікування з приводу цервікальних інтраепітеліальних неоплазій ЦІН (група А) на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця – КНП «КМПБ № 3», Центру жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, та 80 здорових жінок без важкої соматичної та акушерсько-гінекологічної патології (група Б), які звернулись до амбулаторного відділення акушерсько-гінекологічного спостереження КНП «КМПБ №3» для планового профілактичного огляду, за період 2010-2020 р. р.

Таблиця 2.1.1.

І етап	ІІ етап	ІІІ етап	
Ретроспективне дослідження	Проспективне дослідження	Проведення патогенетично обумовленої терапії	
Ретроспективний аналіз медичної документації 300 пацієнток перименопаузального віку: Група А (n = 220) - жінки з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (ЦІН) Група Б (n = 80) – жінки без важкої соматичної та акушерсько-гінекологічної патології	Основна група - жінки перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією ЦІН ІІ, ВПЛ+ (n = 60)	І підгрупа - оптимізований лікувально-профілактичний комплекс (n=30) ІІ підгрупа - стандартизовані лікувально-профілактичні заходи (n=30)	Контроль ефективності лікування: Контрольна кольпоскопія – через 6 тижнів після лікування. Моніторинг – через 3, 6, 12 місяців (цитологічне дослідження, кольпоскопія, оцінка вагінальної мікробіоти); Через 6 місяців - дослідження локального імунітету, ДНК-генотипування ВПЛ.
	Контрольна група - жінки перименопаузального віку без патології шийки матки, ВПЛ- (n = 38)		

З метою визначення факторів ризику розвитку рецидиву ЦН, проводили медико-соціальний аудит, аналіз скарг, даних акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезів, інформації щодо наявності гінекологічних захворювань та екстрагенітальної патології, проведених методів консервативного і оперативного лікування ЦН. Критерії включення до ретроспективного дослідження: вік обстежуваних жінок 40-55 років, наявність передракових захворювань шийки матки. Критерії виключення з дослідження: вік молодше 40 та старше 55 років, наявність злоякісного захворювання за результатами гістологічного висновку.

Другий етап включав комплексне проспективне клініко-лабораторне обстеження 98 жінок перименопаузального віку, що не народжували. До основної клінічної групи зараховані 60 пацієнок з рецидивною, асоційованою з ПВІ ЦН II, що виникла після оперативного лікування шийки матки. Контрольну групу склали 38 ВПЛ-негативних жінок, без гінекологічної та важкої соматичної патології, яким проводилось щорічне диспансерне обстеження.

Вік пацієнок в досліджуваних групах коливався в межах від 40 до 55 років, середній вік складав $48,3 \pm 6,5$ років. Термін спостереження варіював від 2,3 до 5,4 років (в середньому – $3,9 \pm 1,7$ років).

Критерії зарахування пацієнок у проспективне дослідження: вік 40-55 років; відсутність пологів в анамнезі; наявність рецидивної після хірургічного лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN II, HSIL), асоційованої з ПВІ, що підтверджено клініко-морфологічним дослідженням, відсутність захворювань, що викликані облігатними патогенами; відсутність застосування антимікробної терапії в останні два місяці; відсутність вакцинації проти ВПЛ; термін спостереження не менше двох років; наявність інформованої згоди пацієнтки.

Критерії приналежності до групи контролю: перименопаузальний вік, відсутність пологів в анамнезі, негативні результати ВПЛ-тесту; відсутність гінекологічної та соматичної патології; наявність інформованої згоди пацієнтки.

Критерії виключення з дослідження: інфікування вірусом імунодефіциту людини; ожиріння (індекс маси тіла понад 30 кг/м^2); гормонзалежні захворювання, доброякісні пухлин жіночих статевих органів; гострий вагініт, цервіцит, уретрит;

наявність протягом останніх шести місяців гострих та загострення хронічних запальних захворювань; застосування антибактеріальних, протівірусних та імуотропних препаратів за останні два місяці; використання місцевих лікарських препаратів за три тижні перед обстеженням; відсутність добровільної інформованої згоди пацієнтки на обстеження і лікування.

З урахуванням проведеного комплексного обстеження жінок з рецидивною ЦІН II на тлі ПВІ, другий етап дослідження передбачав оцінку вагінального біоценозу, імунологічної реактивності та психоемоційного стану обстежуваних жінок, визначення патоморфологічних та імуногістохімічних критеріїв розвитку рецидиву ЦІН після попередніх деструктивних методів лікування.

Одночасно з аналізом анамнестичних даних, загально-клінічним і гінекологічним обстеженням всім пацієнткам досліджуваних груп проводились методи діагностики стану ШМ, які передбачали: традиційний метод цитологічного дослідження і його модифікацію – рідинну цитологію, просту і розширену кольпоскопію, ВПЛ-тестування. Гістологічну верифікацію проводили за результатами дослідження тканин ШМ, отриманих шляхом прицільної біопсії під час проведення розширеної кольпоскопії.

На третьому етапі дослідження пацієнткам груп спостереження в оцінювали стан біоценозу піхви (з урахуванням критеріїв Хей-Айсон) та імунологічний статус. На підставі отриманих результатів досліджень з метою стабілізації імунологічних показників і корекції вагінального дисбіозу на етапі передопераційної підготовки пацієнткам основної групи застосовували засіб «Фемінозид» – вдосконалену формулу етіопатогенетичної підтримки жінок з урогенітальними вірусними захворюваннями. До складу капсули «Фемінозид» входить купаж рослинних екстрактів із трави щучки дернистої (*Deschampsia caespitosa*), трави війника наземного (*Calamagrostis epigeios*) і трави ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea*) — 116,4 мг. Екстракт трави щучки дернистої містить флавоноїди (кверцетин і його похідні), органічні кислоти, вітаміни, вищі жирні кислоти, полісахариди. Екстракт трави війника наземного — азотовмісні сполуки, флавоноїди, гідроксикоричні й терпенові кислоти. Флавоноїди, що входять до

складу екстрактів щучки дернистої та трави війника наземного, інгібують синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах за рахунок пригнічення активності вірусоспецифічних ферментів РНК- і ДНК-полімераз, тимідинкінази і зворотної транскриптази, у результаті чого реплікація вірусу стає неможливою, сприяють синтезу ендогенних альфа- і гамма-інтерферонів до фізіологічно активного рівня, підвищуючи неспецифічний захист організму проти вірусних і бактеріальних інфекцій. При цьому імуностимулююча активність екстрактів не викликає рефрактерності імунної системи.

Екстракт щучки дернистої має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів, а також є модулятором апоптозу, сприяючи елімінації інфікованих клітин. Екстракт трави війника наземного чинить протизапальну, антисептичну й діуретичну дію. Екстракт трави ехінацеї пурпурової містить низку біологічно активних сполук – фенольних кислот, флавоноїдів, поліацетиленів, які мають імуностимулюючу дію. Ехінацея активує фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, стимулює продукцію інтерлейкінів, сприяє трансформації В-лімфоцитів у плазматичні клітини, покращує функцію Т-хелперів і активує синтез інтерферонів. Завдяки цим властивостям ехінацея пурпурова сприяє зміцненню захисних сил організму і зменшує тривалість інфекційних захворювань, запобігає рецидиву ВПЛ та вірусу простого герпесу. Режим застосування «Фемінозиду»: застосовувати 1 капсулу 1 раз на добу внутрішньо перед прийомом їжі. Мінімальний курс лікування – 3 місяці.

Після нормалізації вагінального біоценозу та імунологічних показників в залежності від обраної тактики лікування рецидивної ЦІН II, асоційованої з ПВІ, досліджуваних жінок основної групи розподілено наступним чином: I клінічну підгрупу склали 30 пацієнток з рецидивною ЦІН II після оперативного лікування в анамнезі, які отримували запропонований нами удосконалений лікувально-профілактичний комплекс. До II клінічної підгрупи увійшли 30 пацієнток з рецидивною після оперативного лікування ЦІН II, що отримували стандартизовані лікувально-профілактичні заходи згідно наказів і протоколів МОЗ України.

Проведення стандартизованих лікувально-профілактичних заходів регламентовано нормативними документами МОЗ України (наказ МОЗ України від 02.04.2014 р. № 236 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при дисплазії та раку шийки матки», додаток до наказу МОЗ України від 02.04.2014 р. «Рак шийки матки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах», наказ МОЗ України від 29.12.2016 р. № 1422 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751».

Після проведення протягом 3-х місяців противірусної та імуномодельовальної терапії із застосуванням засобу «Фемінозид» пацієнткам II підгрупи проводилась електроконізація патологічного осередку (зони трансформації) шийки матки. В подальшому післяопераційна реабілітація здійснювалась шляхом використання з 3-ї післяопераційної доби вагінальних супозиторіїв з метилурацилом щодня протягом 20 днів, з послідуною контрольною кольпоскопією через 6 тижнів після лікування. Подальший моніторинг – через 3, 6, 12 місяців (цитологічне дослідження, кольпоскопія, оцінка вагінальної мікробіоти); дослідження показників імунітету, ДНК-генотипування ВПЛ – через 6 та 12 місяців.

Пацієнткам I підгрупи застосовували запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс, який передбачав проведення радіохвильової конізації шийки матки (радіохвильовий апарат EXBЧ-120 «Надія – 4», модель 120 РХ, Україна) в діапазоні 3,8-4,0 мГц з подальшим патогістологічним дослідженням біоптату.

Обраний нами метод радіохвильової хірургії – це атравматичний метод розрізу та коагуляції м'яких тканин без їх руйнування за допомогою високочастотних хвиль, який дозволяє провести повне видалення патологічно змінених тканин з подальшим патогістологічним дослідженням «ідеального» для цих цілей біоптату.



*Апарат високочастотний
електрохірургічний EXBЧ-120
«Надія-4», модель 120 РХ*



*Монополярні електроди для
апарату EXBЧ-120 «Надія-4»*

При проведенні радіохвильової ексцизії не утворюється опіковий струп, з мінімальним руйнуванням (відсутністю глибокого некрозу) прилягаючих до патологічно зміненої ділянки неуражених тканин, що удвічі скорочує терміни епітелізації, зберігає архітектоніку ШМ. Під час оперативного втручання практично відсутні больові відчуття і кровотеча. Доведеними перевагами радіохвильової терапії ШМ є стерилізуюча дія радіохвиль, мінімізація ексудації в післяопераційному періоді, косметичний ефект, економічна доцільність (скорочення тривалості операції та післяопераційної реабілітації, можливість проведення маніпуляцій в амбулаторних умовах). Все вище зазначене послужило підставою для використання радіохвильової хірургії в комплексному лікуванні рецидивної цервікальної інтраепітеліальної ноплазії, асоційованої з ПВІ, у жінок перименопаузального віку.

З метою післяопераційної реабілітації і профілактики рецидивів ЦІН пацієнтки І підгрупи продовжували застосовувати «Фемінозид» по 1 капсулі 1 раз на добу перорально перед вживанням їжі протягом 3-х місяців. Місцево з 3-ї доби післяопераційного періоду застосовували вагінальні супозиторії «Верікса» щодня

на ніч протягом 20 днів. Активні інгредієнти супозиторіїв «Верікса» – це комбінація природних речовин з вираженими регенеративними, антисептичними, протизапальними та імуностимулюючими властивостями, які можуть використовуватись для швидкого відновлення слизової оболонки піхви та ШМ, зокрема після деструктивних методів лікування. До складу 1-го супозиторію входять: гіалуронова кислота (5 мг); екстракт насіння центелли азійської (20 мг); екстракт календули (60 мг); екстракт алое (60 мг); ефірна олія чайного дерева – (2 мг); допоміжні речовини: жир твердий «Естерін В 02» або поліетиленгліколь.

Гіалуронова кислота як природний полісахарид покриває слизову оболонку піхви і ШМ, створює захисний бар'єр, сприяє загоєнню та усуненню запальної реакції (зменшує почервоніння), зміцненню стінок піхви і піхвової частини ШМ після діатермокоагуляції, лазерної терапії і кріотерапії, проявляє зволожуючі властивості при сухості слизової оболонки піхви. Екстракт календули сприяє протизапальному ефекту, пришвидшує процеси відновлення, виявляє протигрибкові, антимікробні, захисні та імуностимулюючі властивості. Екстракт алое сприяє підсиленню місцевого імунітету, відновленню тканинного обміну речовин, завдяки чому проявляє ранозагоювальні, протимікробні і протизапальні властивості, усуває запалення та подразнення, стимулює відновлення слизової оболонки піхви і ШМ. Алое містить вітамін С, що пригнічує ріст патогенних бактерій, сприяє відновленню оптимальних показників рН і підтримці нормальної мікрофлори піхви.

Оцінка ефективності лікування жінок з ЦІН II проводилась на підставі комплексного обстеження: опитування, огляд (відторгнення струпу, епітелізація), контрольна кольпоскопія – через 6 тижнів після лікування. Моніторинг – через 3, 6, 12 місяців (цитологічне дослідження, кольпоскопія, оцінка вагінальної мікробіоти); дослідження імунітету, ДНК-генотипування ВПЛ – через 6 та 12 місяців. Критеріями транзиторної ПВІ вважали негативні щодо виявлення ВПЛ результати дослідження методом ПЛР через 12 місяців спостереження. Визначення позитивних результатів ВПЛ методом ПЛР при спостереженні через 12 місяців свідчило про персистувальний перебіг ПВІ.

2.2. Методи дослідження

Загально-клінічні методи дослідження

Виходячи з сучасних уявлень про етіопатогенез ЦІН ШМ, принципів її лікування і профілактики, ми використали комплекс клініко-лабораторних і клінічних методів дослідження. Перед початком дослідження всім хворим здійснювали загально-клінічні, інструментальні та лабораторні обстеження відповідно до наказів МОЗ України, стандартів EFC (European Federation for Colposcopy). Проводили комплексний аналіз соматичного здоров'я, результатів цитологічного дослідження, кольпоскопії, біопсії з подальшим патоморфологічним дослідженням, а також спеціальні дослідження, направлені на виявлення інфекційного агента - бактеріоскопічні, бактеріологічні дослідження вмісту піхви й ШМ.

Проведені дослідження виконані на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця – КНП «КМПБ №3» та Центру жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами. Дизайн дослідження розглянуто і схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 151 від 25.10.2021 р.).

При вивченні анамнестичних даних проводили детальний аналіз скарг, преморбідного фону, соціального статусу і напрямку професійної діяльності, акцентували увагу на спадковому анамнезі, перенесених в дитинстві захворюваннях, структурі і частоті соматичної та гінекологічної патології, методах консервативної терапії і оперативного лікування.

Ретельно проаналізовані менструальна функція (вік настання менархе, період становлення менструальної функції, регулярність і тривалість менструального циклу, інтенсивність і кількість менструальної крововтрати, наявність больового синдрому), статева (вік початку статевого життя, регулярність інтимних відносин, наявність/відсутність лібідо), репродуктивна (частота первинного і вторинного безпліддя, перебіг та кількість вагітностей, абортів, завмерлих вагітностей, їх ускладнення та наслідки), а також використання методів контрацепції.

При фізикальному обстеженні проводили загальний огляд, оцінку статури (оцінювали зріст, вагу, індекс маси тіла), стану молочних залоз, серцево-судинної, травної, сечовидільної та ендокринної систем.

Оцінку гінекологічного статусу визначали при огляді зовнішніх статевих органів (розвиток, характер росту волосся, наявність видимих патологічних змін), при дослідженні слизової піхви і піхвової частини ШМ в дзеркалах (колір і складчастість стінок піхви, форма, стан зовнішнього вічка ШМ, наявність візуальних патологічних змін, деформацій, характер виділень з цервікального каналу). Бімануально оцінювали стан м'язів тазового дна і промежини, довжину, стан стінок і склепінь піхви; розміри матки, форму, консистенцію, рухливість і безболісність при пальпації, стан придатків матки – яєчників і маткових труб – (розміри, рухливість, консистенцію, болючість). Жінки, залучені у дослідження, обстежені з використанням мікроскопічного, бактеріологічного та цитологічного методів обстеження.

Лабораторні методи дослідження

Лабораторні дослідження крові проводили згідно загальноприйнятих рекомендацій. Проведення мікробіологічного обстеження та облік результатів здійснювали згідно наказу № 234 МОЗ України від 10.05.2007 року.

Бактеріоскопічне дослідження вмісту піхви, уретри та цервікального каналу проводилось згідно наказу МОЗ України № 13 від 1999 р., № 234 від 2007 року. Лейкоцитарну реакцію оцінювали як значну при кількості лейкоцитів понад 50 у полі зору, помірну – 20-50 лейкоцитів у полі зору; у межах норми – 1-20 лейкоцитів в полі зору.

Бактеріологічне дослідження піхвового вмісту проводили з використанням селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ (кров'яний агар, середовище Ендо, Сабуро) згідно наказам МОЗ України №13 від 1999 року, № 234 від 2007 року. Діагностично значуща кількість мікроорганізмів, що визначається з використанням цієї методики, складає 10^4 КУО/мл і більше.

У разі отримання позитивних результатів посівів визначали чутливість виділених штамів до антибіотиків методом стандартних дисків, відсутність

зростання культур на живильних середовищах протягом 72 годин розцінювали як негативний результат бактеріологічного дослідження.

Оцінку стану біоценозу піхви оцінювали на підставі мікроскопії вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон, з оцінкою у вигляді ступеня порушення біоценозу від 0 до 4:

Ступінь 0 – не належить до бактеріального вагінозу (БВ) – виявляються лише епітеліальні клітини без лактобаціл, що може свідчити про нещодавно проведену антибіотикотерапію.

Ступінь чистоти I (нормальний) – переважають морфотипи *Lactobacillus*.

Ступінь чистоти II (проміжний) – змішана флора з наявністю певної кількості *Lactobacillus*, а також *Gardnerella vaginalis* або *Mobiluncus spp.*

Ступінь чистоти III (БВ): *Lactobacillus* визначаються в незначній кількості, або відсутні; переважають морфотипи *Gardnerella vaginalis* та/або *Mobiluncus spp.*; наявні «ключові клітини»;

Ступінь чистоти IV не відповідає БВ – флора відповідає аеробному вагініту (*Streptococcus spp.*, *Staphelococcus aureus*, *Echerichia coli*), за майже відсутністю *Lactobacillus*.

Для визначення рН вагінального вмісту застосовували лакмусовий індикаторний папір, який вводили у піхву, і порівнювали забарвлення смужки з еталонною шкалою. Про елімінацію лактофлори або значне зниження її вмісту свідчило перевищування нормативних показників (норма 3,8-4,5).

Амінний тест проводили з використанням 10% розчину гідроксиду калію, змішуючи його на предметному склі з вагінальним вмістом у рівних пропорціях. Тест вважали позитивним у разі появи неприємного амінного запаху (запах отруйного ізонітрилу), який при лужних показниках рН утворюється за рахунок перетворення діамінів (путресцину, триметиламіну, кадаверину), що виробляються анаеробами, в легкі амніни.

«Ключові клітини» – виявляли при проведенні простої мікроскопії. Наявність трьох позитивних ознак з чотирьох вважаються критерієм діагностики бактеріального вагінозу: патологічний характер вагінальних виділень; позитивний

амінний тест; рН вагінального вмісту більше 4,5; виявлення «ключових клітин» при мікроскопії.

Діагностику хламідіозу, уреаплазмозу та мікоплазмозу здійснювали методом прямої імуофлюоресценції. Для виявлення хламідій використовували флуоресціюючі родоспецифічні мишачі моноклональні антитіла, специфічні до ліпополісахаридного антигена хламідій, мічених флуоресцеїн-затіоцинатом (тест-системи фірми Calbiotech, CBI). Лабораторну діагностику молікутів – мікоплазми і уреаплазми здійснювали із застосуванням тест-системи «Mycoplasma DUO» фірми «Bio-Rad» (Франція).

Цитологічний матеріал з піхвової поверхні ШМ та з ЦК отримували за допомогою щітки «Cervico-Brush». Після забору матеріал наносили тонким шаром на скельце, висушували на повітрі, фіксували сумішшю Нікіфорова протягом 10-20 хв., потім фарбували. Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на мікроскопі «Olympus BH-2» (Японія). Для оцінки епітелію шийки матки використовували цитологічну класифікацією за Папаніколау.

Клітинний матеріал для рідинної цитології переносили цитощіточкою «Cervix Brush Combi» в рідке середовище накопичення (система CITOSCREEN), яке відправляли в лабораторію, де за допомогою спеціального обладнання (центрифуга CITOSCRIN-4) готували тонкошарові цитологічні препарати. Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на мікроскопі «Olympus BH-2» (Японія). Оцінка диспластичних процесів епітелію ШМ проводилась згідно з цитологічною класифікацією Bethesda.

Під час ВПЛ - скринінгу використано ПЛР-тести «Сі Джин» (Корея) для ампліфікації ділянок ДНК 28 збудників інфекції, з багаторазово повторюваними циклами синтезу специфічної ділянки ДНК - мішені, що проводяться з використанням термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеозидтрифосфатів, відповідного сольового буферу та олігонуклеозидних затравок – полімерів, які визначають межі ампліфікованої ділянки ДНК-мішені.

Патоморфологічне дослідження біоптатів ШМ проводили на парафінових зрізах при збільшенні в 400 разів за допомогою комп'ютерної програми «Leica

QWin V3», з визначенням товщини багат шарового плоского незроговілого епітелію, діаметру кровоносних капілярів, об'ємної щільності капілярів підепітеліальної кровоносної мережі (у відсотках до загальної площі підепітеліальної стромы).

При проведенні імунологічних досліджень визначали рівень IgM, IgG, IgA у сироватці крові хворих, sIgA в цервікальному слизу методом ІФА. Досліджувані показники виражали у г/л.

Визначення основних показників клітинного імунітету – Т-лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+ з визначенням імунорегуляторного індексу (співвідношення хелпери/супресори CD4+/CD8+) здійснювали методом проточної цитофлуометрії з набором реагентів на цитометрі NAVIOS («Beckman Coulter», США).

Концентрацію медіаторів (цитокінів) міжклітинної взаємодії при формуванні імунної відповіді визначали твердофазним імуноферментним методом (система «Вектор-Бест»). Визначенню підлягали прозапальні цитокіни: інтерлейкін-1 β (IL-1 β), ІФН- α , гама-інтерферон (ІФН- γ), сироватковий ІФН, , ФНП- α (фактор некрозу пухлини- α). При визначенні рівнів IgM, IgG, IgA у сироватці крові хворих, sIgA в цервікальному слизу досліджувані показники виражали у г/л.

Визначення електрокінетичної активності клітин плоского епітелію піхви і шийки матки проводили за методикою В. І. Шахбазова (1986) в модифікації В.О. Бенюка, О.А. Щерби (Деклараційні патенти України № 41338 «Спосіб діагностики інфекційно-запальних захворювань слизових оболонок статевих органів», та № 41950 «Пристрій для мікроелектрофорезу»).

Проста та розширена кольпоскопія виконувалась на кольпоскопі «Leisegang» (Берлін, Німеччина) за стандартною методикою. Інтерпретацію кольпоскопічної картини проводили за міжнародною класифікацією кольпоскопічних термінів, запропонованою Номенклатурним комітетом Міжнародної федерації по кольпоскопії і цервікальній патології (IFCPC) (Бразилія, 2011). Під час розширеної кольпоскопії оцінювали колір ШМ, стан поверхні, характер епітеліального покриву і зони стику багат шарового плоского і циліндричного епітелію, стан судинного рисунку. Для детальної характеристики результатів кольпоскопічного дослідження

застосовували кольпоскопічний індекс, модифікований Reid (The modified Reid colposcopic index, RCI). Враховували наступні кольпоскопічні ознаки: характер поверхневого контуру ШМ, товщину епітеліального покриву, результати оцтової та йодної проб, а також наявність змін судинного рисунку. Значення RCI 0-2 бали свідчить про ймовірність ЦІН І; 3-4 бали – про ймовірність ЦІН ІІ; 5-8 балів – про ймовірність ЦІН ІІІ. Для якісної характеристики кольпоскопічних картин використовували систему Coppleson (M. Coppleson Grading System, 1993).

Імуногістохімічні (ІГХ) дослідження проводились на базі відділення патоморфології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (керівник – д. мед. н., Роша Л.Г.). Проліферативну активність клітин оцінювали за допомогою використання кролячих моноклональних антитіл (МАТ) до Ki-67 (Clone SP6, Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology, Великобританія), мишачих МАТ p16 (Clone D25, Chemi-con, США).

Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою високочутливої полімерної системи детекції. В якості субстрата для пероксидази хрому застосовували DAB+ (DAKO, Данія). Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Далі пофарбовані зрізи заключали в напівсинтетичне середовище «Permanent Mounting Medium» (DAKO, Данія).

При постановці ІГХ реакції використовували універсальний метод DAKO LSAB+kit (Dako corporation USA): непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії моноклональних антитіл (МКАТ) до Ki-67 та p16^{INK4A}. При оцінці експресії Ki-67 та p16^{INK4A} як позитивну враховували реакцію у клітинах епітеліального шару, як диспластично змінених, так і нормальних. Позитивна імуногістохімічна реакція з Ki-67 та антитілами виявлялась коричневим фарбуванням ядер клітин різного ступеня інтенсивності. Позитивна реакція на p16^{INK4A} була у вигляді коричневого забарвлення цитоплазми або ядер і цитоплазми разом (змішана позитивна реакція).

Інтенсивність та розповсюдженість реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів. Інтенсивність реакції: 1) 0 – немає видимого

забарвлення; 2) 1 – слабке забарвлення; 3) 2 – помірне забарвлення; 4) 3 – значиме (виразне) забарвлення.

Розповсюдженість: 1) 0 – відсутнє забарвлення; 2) 1 – менше 10% позитивно забарвлених ядер клітин; 3) 2 – більше 10% і менше 50% позитивно забарвлених ядер клітин; 4) 3 – гомогенне забарвлення більше 50% ядер клітин.

Для виконання капсидного тесту було використано цервікальні мазки вологої фіксації, відібрані за допомогою гінекологічних щіточок. Капсидний тест проводили із застосуванням полімерної методики EnVision FLEX (Dako Denmark A/S). Специфічною позитивною реакцією, що свідчила про активність продуктивної фази інфекції, вважалась ядерна.

Мікроскопію препаратів та морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Olympus AX70 Provis (Olympus, Японія) за допомогою програми аналізу зображень Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина).

Ступінь важкості перименопаузальних розладів (вегето-судинних, психоемоційних, вульвовагінальних атрофічних змін та сексуальних порушень) оцінювали за допомогою менопаузальної рейтингової шкали (MRS – menopausal reiting scale), з визначенням сумарного індексу за 5- бальною шкалою: відсутні (0), злегка виражені (1), помірно (2), сильно (3) і дуже сильно (4) виражені.

З метою визначення стресостійкості і соціальної адаптації обстежуваних жінок використовували методику Холмса і Раге з бальною оцінкою всіх подій, які відбувались з жінками обстежуваних груп протягом останнього року. Ступені опору стресу: високий (150-199 балів); пороговий (200-299 балів); низький (вразливість) – 300 балів і більше.

Психоемоційний стан та визначення рівня стресу в організмі жінок визначали використовуючи методику оцінки якості життя (ЯЖ) за допомогою анкетного опитувальника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), який складається з 36 запитань, що включають 8 шкал. Відповіді на питання визначались від 0 до 100 балів – чим вища кількість балів, тим вища ЯЖ. Критеріями ЯЖ згідно SF-36 є фізичне функціонування (PF), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP), фізичний біль (BP), загальне здоров'я (GH), життєздатність (VT), соціальне

функціонування (SF), роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE), психічне здоров'я (MH). Анкетне опитування згідно SF-36 дозволяє отримати два сумарних виміри – фізичний (ФКЗ) та психологічний компоненти здоров'я (ПКЗ).

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували персональний комп'ютер з програмним забезпеченням Microsoft Excel 2013 та подальшою обробкою отриманих результатів за допомогою Ліцензійного статистичного пакету IBM SPSS Statistics 23, програми MedStat [Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г.]. Парний t – критерій Стюдента використовували для порівняння середніх значень з однієї групи в різні часові точки зі ступенем свободи 49. При проведенні розрахунків використовували значення: M – середнє арифметичне сукупності, m – середня похибка середнього арифметичного. Статистично достовірними відмінностями порівнювальних величин вважали при рівні значущості $p < 0,05$, розрахункові показники порівнювали з табличними даними критичного значення t – критерію Стюдента. Критерії Фішера використовували для проведення статистичного аналізу при визначенні варіабельності між групами обстежуваних.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. T.G. Laskava, V.A. Beniuk, O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk, L.D. Lastovetska. Psychoemotional state quality of life of nullparous women with recurrent squamous epithelial exocervical epithelium in the perimenopausal period. Reproductive Health of woman. Репродуктивне здоров'я жінки. № 5(60)/2022, 57-61. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265474>
2. Бенюк В., Гончаренко, В., Ласкава, Т., Щерба, О., Ластовецька, Л., Никонюк, Т., Майданник, І., & Веретельник Я. Особливості мікробіому піхви та функціональної активності епітеліальних клітин при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку./Репродуктивне здоров'я жінки, 2023, (4), 66–73. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285767>

3. Бенюк В., Гінзбург В., Гончаренко В., Никонюк Т., Ласкава Т., Усевич І., Россовська М. Фармакологічна корекція імунологічних порушень у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, асоційованою з папіломавірусною інфекцією. /Репродуктивне здоров'я жінки, (3),68-76. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.306410>
4. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок перименопаузального віку. /«Здоров'я жінки», 2024, 5(174), 10-20. Фахове видання. <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/320195/310784>

РОЗДІЛ III.**МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИЙ АУДИ ПАЦІЄНТОК
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ЦЕРВІКАЛЬНОЮ
ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ (ретроспективний аналіз)**

Відповідно до поставлених завдань проведено ретроспективний аналіз медичної документації 300 жінок перименопаузального віку, серед яких 220 проходили обстеження і лікування з приводу цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (ЦІН) (А група) на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця – КНП «КМПБ №3», Центру жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, та 80 здорових жінок без важкої соматичної та акушерсько-гінекологічної патології (Б група), які звернулись до амбулаторного відділення акушерсько-гінекологічного спостереження КНП «КМПБ №3» для планового профілактичного огляду за період 2010-2020 р. р.

На підставі медичної документації нами проаналізовано соціально-демографічну складову обстежених пацієнток. Вік ретроспективно обстежених жінок варіював від 40 до 55 років, середній вік складав $47,2 \pm 3,9$ роки. Слід зазначити, що серед обстежених жінок переважали пацієнтки віком від 45 до 49 років.

При проведенні ретроспективного аналізу, за місцем проживання статистичних відмінностей між групами обстежених пацієнток не виявлено. Встановлено, що 164 (74,5%) пацієнтки групи А та 58 (72,5%) жінок групи Б мешкали в м. Києві та його передмісті, решта – в сільській місцевості Київської і Житомирської областей.

За результатами аналізу професійної зайнятості нами визначено, що 61,3% респонденток групи А відносились до категорії службовців і офісних працівниць, що в 1,3 рази більше, ніж серед обстежених пацієнток групи Б (46,3%). Відсоток домогосподарок в групі А в 1,6 рази був нижчим, ніж в групі Б – 26,4% проти 42,5%, відповідно. Кількість пацієнток групи А, які працювали на промислових підприємствах, становила 5,5%, робітниць сільсько-господарського комплексу –

6,8%, що статистично не відрізнялось від аналогічних показників в групі Б – 5,0 % та 6,3%, відповідно.

Проведено аналіз сімейного стану пацієнток: серед обстежених жінок групи А 142 (64,5%) були у незареєстрованому шлюбі (незаміжні або розлучені), що майже на 30% перевищувало аналогічні показники у жінок групи Б – 28 (35%). Оцінка сексуальної поведінки обстежених респонденток не проводилась у зв'язку з фактичною відсутністю інформації в наведеній медичній документації.

При аналізі анамнестичних даних, зазначених в медичних картках, звертали увагу на наявність шкідливих звичок. На тютюнопаління вказали 152 (69,1%) жінок з групи А, що в 2,2 рази більше порівняно з групою Б – 26 (32,5%). Вживання алкогольних напоїв підтвердили 114(51,8 %) жінок групи А та 39 (48,8%) групи Б, проте, за представленими даними, не було можливим з'ясувати кількість цигарок в день і характер вживання (зловживання) алкогольними напоями.

За оцінкою антропометричних показників встановлено, що зріст жінок з ЦІН становив у середньому $160,6 \pm 7,9$ см, маса тіла – $73,4 \pm 6,7$ кг. Індекс маси тіла (ІМТ) обстежених жінок у середньому складав $28,5 \text{ кг/м}^2$, що не мало статистично достовірної різниці між групами ($p < 0,05$).

Характер менструальної функції оцінювали за віком настання менархе, періодом становлення менструальної функції, регулярності менструального циклу, наявності больового синдрому. Вік настання менархе за даними медичних карт свідчив, що кількість жінок групи А з початком менструації у віці 10-11 років в 1,9 рази перевищувала, а при настанні менархе в 12-13 років була майже в 2 рази меншою, ніж у пацієнток групи Б ($p < 0,05$) (рис. 3,1).

Слід зазначити, що у переважної більшості (78,7%) обстежених пацієнток обох груп менструальний цикл встановився протягом першого року від настання менархе.

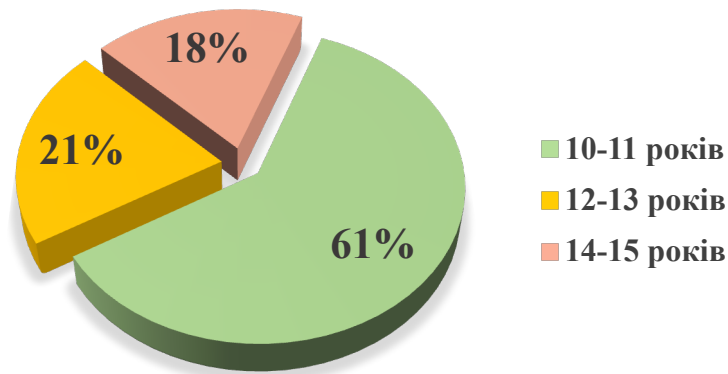


Рис. 3.1. Вік настання менархе у жінок групи А, %

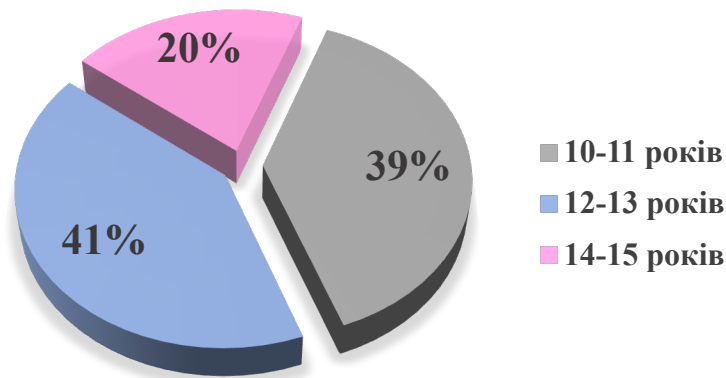


Рис. 3.2. Вік настання менархе у жінок групи Б, %

При порівняльній оцінці характеру менструальної функції в обстежених жінок нами виявлено, що у пацієток групи А порушення за типом вторинної дисменореї зустрічались в 1,9 рази, гіперменореї в 2,3 рази, аномальних маткових кровотеч в 1,5 рази частіше, ніж у пацієток групи Б ($p < 0,05$). Нормативні характеристики менструального циклу (періодичність, циклічність, тривалість, безболісність, помірна менструальна крововтрата) зазначались в медичних картках лише у 9,5% пацієток групи А, проти 43,8% жінок групи Б (Рис. 3.3).

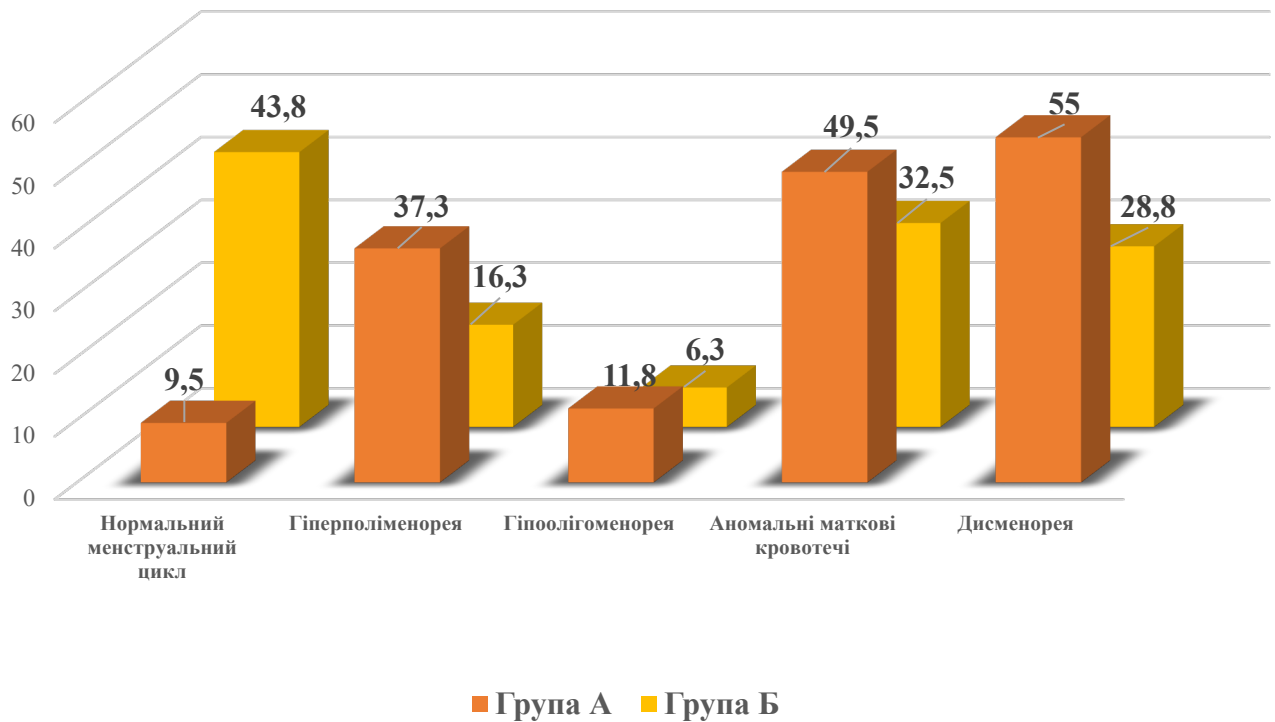


Рис. 3.3. Характеристика менструальної функції в обстежених жінок, %

Аналізуючи репродуктивну функцію обстежених жінок звертали увагу на вік початку статевого життя, наявність вагітностей в анамнезі та їх результат (пологи—фізіологічні, патологічні, передчасні, своєчасні, мимовільні викидні, ектопічна вагітність, викидень, що не відбувся).

У жінок, залучених до ретроспективного аналізу, початок статевого життя відбувався у віці від 15 до 22 років: 91(41,4%) з пацієнток групи А розпочала статеве життя у віці 16-18 років, 48 (21,8%) жінок – у віці 19 - 21 року (до вступу у шлюб), проти 29 (36,2%) та 39 (48,8%) пацієнток групи Б, відповідно ($p<0,05$). Ранній сексуальний дебют (до 16 років) зазначено у 81 (36,8%) жінки групи А, що в 2,5 рази частіше, ніж у пацієнток групи Б– 12 (15,0%) ($p<0,05$) (рис. 3.4). Проміскуїтет визначено у 138 (62,7%) пацієнток групи А, що в 2,8 рази частіше, ніж в групі Б – 18 (22,5%) ($p<0,05$).

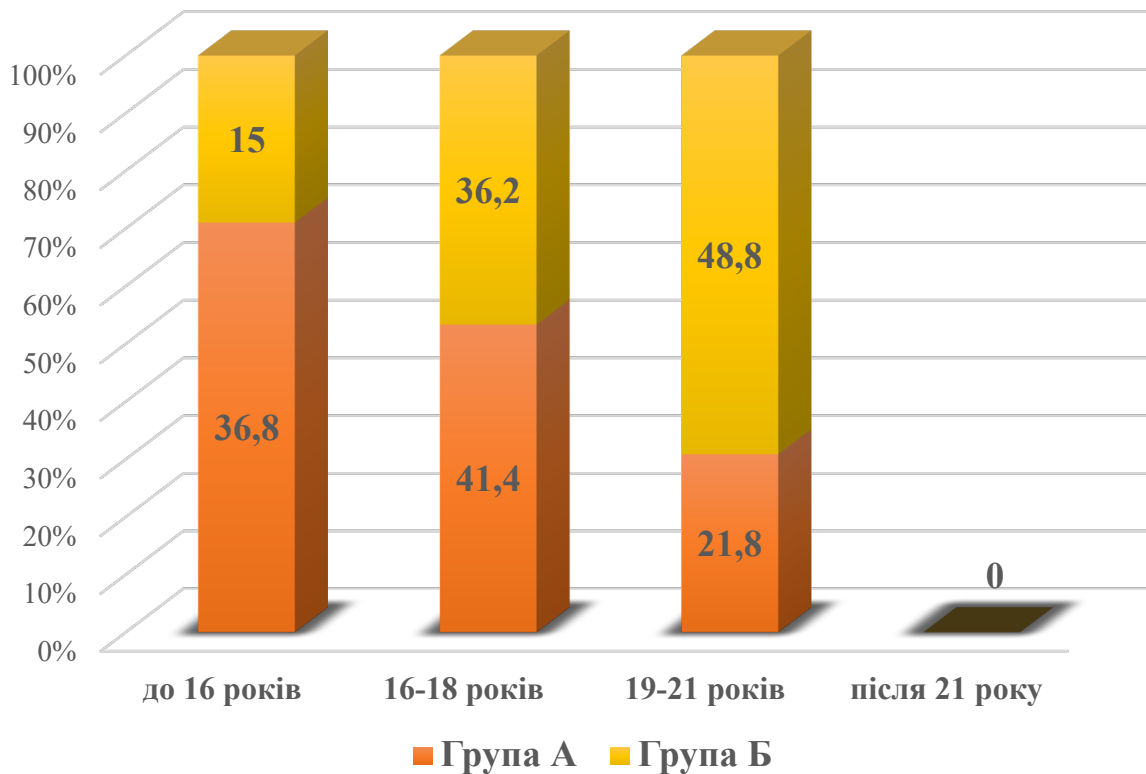


Рис. 3.4. Початок статевого життя в обстежених жінок, %

При ретроспективному аналізі акушерсько-гінекологічного анамнезу виявлено, що 29 (13,2%) пацієнток групи А та 5 (6,3%) групи Б не мали вагітностей в анамнезі внаслідок первинного безпліддя (провести оцінку можливих факторів і чинників відсутності вагітності у даного контингенту жінок не вдалося у зв'язку з відсутністю відповідної інформації в медичній документації).

Одні пологи в анамнезі мали 19,1% жінок групи А, що в 3,3 рази менше, ніж в групі Б – 63,8%. Проте, кількість жінок групи А, які народжували двічі і більше в 2,3 рази перебільшувала аналогічний показник пацієнток групи Б – 17,3% проти 7,5%, відповідно ($p < 0,05$). Проміжок часу між пологами у пацієнток обох груп, що народжували двічі, статистично не відрізнявся і, в середньому, складав $4,5 \pm 3,7$ роки. Кількість жінок групи А, які мали фізіологічні пологи, в 1,5 рази була меншою порівняно з групою Б – 43 (53,8%) проти 45 (78,9%). Передчасними пологами в 2,3 рази частіше закінчились вагітності у пацієнток групи А – 23 (28,8%) проти 7 (12,3%), шляхом операції кесарева розтину – в 2,0 рази частіше порівняно з жінками групи Б, що становило 14 (17,5%) проти 5 (8,8%). Показання до операції кесарів розтин у наданій документації не були зазначені ($p < 0,05$) (рис. 3.5).

Звертає на себе увагу велика кількість пацієнток групи А, які мали в анамнезі штучні аборти – 155 (81,2%), що у 2,3 рази більше по відношенню до групи Б, зокрема посилення про проведення 2-х і більше штучних абортів були у медичних картках майже 40,0% пацієнток групи А, проти 9,3% в групі Б. Кількість випадків мимовільного переривання вагітності у жінок групи А в 2,3 рази перевищувала аналогічний показник у пацієнток групи Б – 15,2% та 6,6%, відповідно ($p < 0,05$). В наведеній документації не зазначався метод проведення штучних абортів – медикаментозний або хірургічний. Серед жінок групи А 168 (76,4%) нерегулярно використовували методи бар'єрної контрацепції, що в 2,8 рази більше, ніж жінки групи Б – 22 (27,5%) ($p < 0,05$).

На особливу увагу заслуговує велика частка жінок, які мали маткову вагітність, але не народжували: 111 (58,1%) в групі А, кількість яких в 2,4 рази була більшою у порівнянні з групою Б – 18 (24,0%) Аналіз гінекологічного анамнезу виявив, що звичне невиношування вагітності спостерігалось у 16 (55,1%) пацієнток групи А та у 2 (40,0%) пацієнток групи Б, що не народжували.

З наведеної документації при аналізі репродуктивного анамнезу в обстежених пацієнток ми визначили, що ектопічну вагітність з проведенням тубектомії мали 9,9% жінок групи А, що майже в 2 рази частіше, ніж у пацієнток групи Б (рис. 3.5).

При оцінці соматичного про перенесені дитячі інфекційні захворювання вказували майже 70,0% респонденток обох груп (відсутність чіткої інформації в наданій документації унеможливила проведення структурного аналізу даної патології).

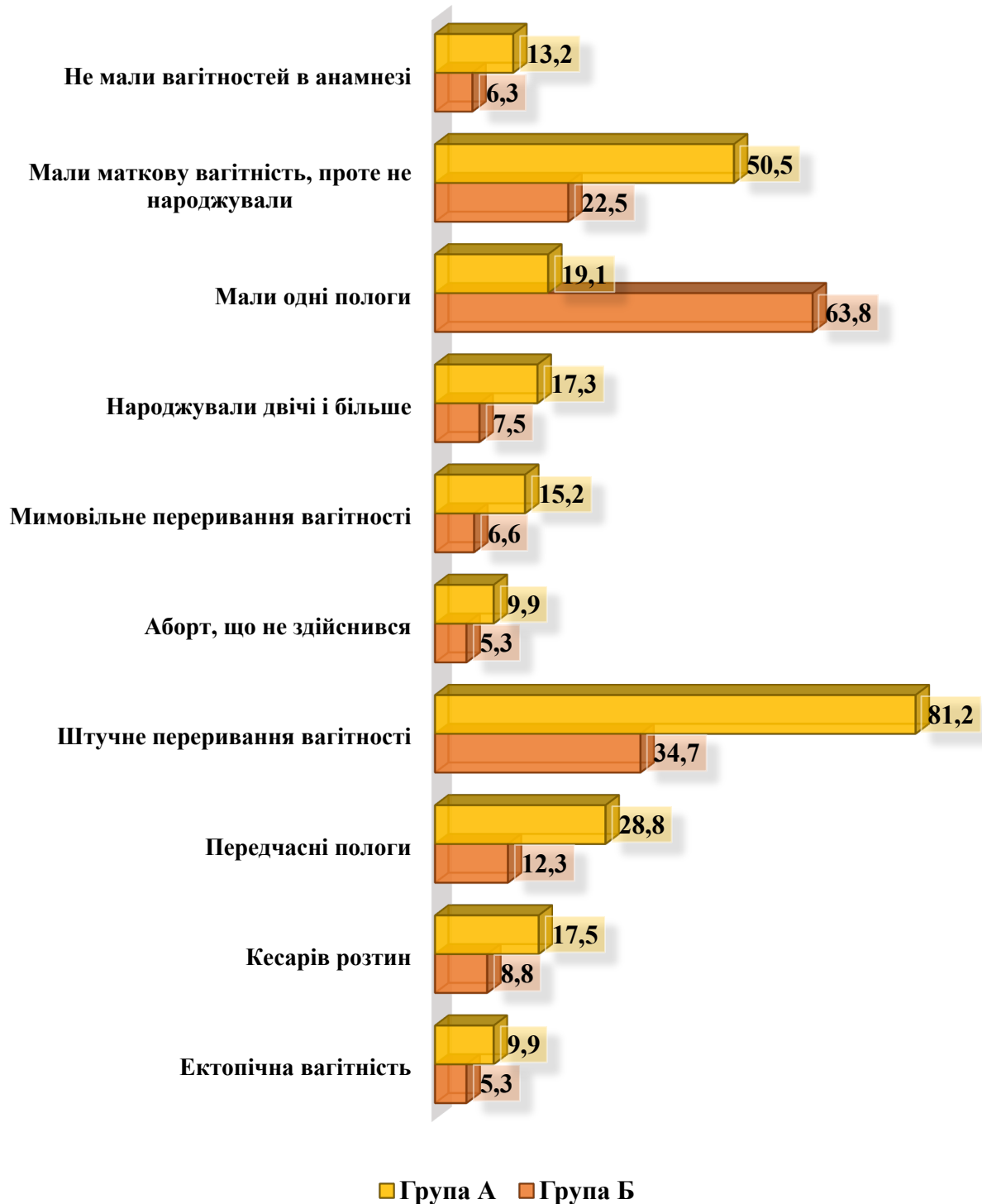


Рис. 3.5. Репродуктивний анамнез в обстежених жінок, %

Соматичний анамнез у пацієток групи А був обтяжений хронічними запальними захворюваннями дихальних шляхів в 1,4 рази частіше, ніж в групі Б (рис.3.6). Якщо показники про перенесені гострі респіраторні захворювання в обох групах обстеження статистично не відрізнялись, то захворюваність на хронічний

бронхіт та хронічний тонзиліт майже в 2 рази була вищою у пацієнток групи А: 56 (25,5%) проти 10 (12,5%) та 64 (29,1%) проти 11 (13,8%), відповідно ($p<0,05$) (рис. 3.6).

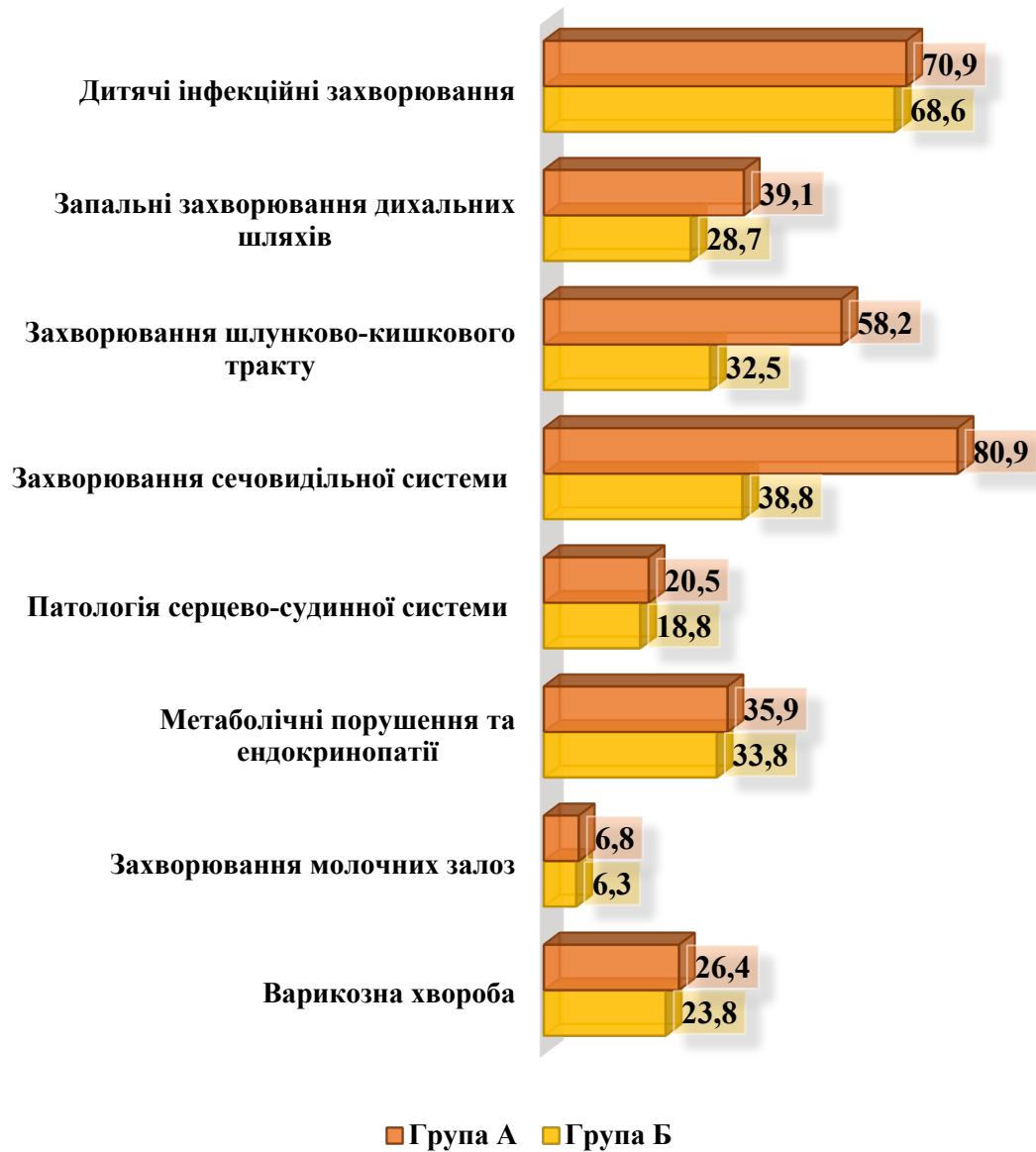


Рис. 3.6. Екстрагенітальна захворюваність в обстежених жінок , %

На підставі даних медичної документації кількість жінок з захворюваннями шлунково-кишкового тракту групи А в 1,8 рази була більшою, ніж в групі Б (рис. 3.6). Найбільш значущі показники нами виявлені щодо захворюваності на хронічний гастрит – у 79 (35,9%) в групі А та у 22 (27,5%) в групі Б ($p<0,05$), а також на хронічний холецистит – у 81 (36,8%) та у 26 (32,5%) жінок, відповідно ($p>0,05$).

Слід зазначити високу частоту захворювань сечовидільної системи, яка у пацієнток групи А у порівнянні з жінками групи Б була вищою в 2,1 рази ($p < 0,05$) (рис. 3.6): на хронічний цистит хворіли 96 (43,6%) пацієнток групи А та 28 (35,0%) групи Б, на хронічний пієлонефрит – 99 (45,0%) та 31 (38,8%) жінок відповідно груп.

На патологію серцево-судинної системи були посилення в медичних картках близько 20% обстежених жінок, серед яких 36 (16,3%) пацієнток групи А та 11 (13,8%) групи Б зазначали наявність гіпертензивних розладів (без диспансерного обліку з приводу гіпертонічної хвороби); 4 (1,8%) жінки групи А надали інформацію про перенесений в дитинстві ревматизм. Слід зазначити досить високий відсоток варикозної хвороби, зокрема варикозного розширення вен нижніх кінцівок, який діагностований у 46 (20,9%) пацієнток групи А та у 13 (16,5%) жінок групи Б ($p < 0,05$).

Ендокринопатії і метаболічні порушення мали місце у третини обстежених жінок. Кількість жінок з цукровим діабетом II типу та метаболічним синдромом статистично не відрізнялась в А і Б групах, що становило 39 (17,7%) та 13 (16,5%), 29 (13,2%) та 10 (12,5%), відповідно ($p < 0,05$). Показники патології щитоподібної залози та дисгормональних захворювань молочної залози статистично не відрізнялись у жінок по групах обстеження і становили в середньому 6-7% (рис. 3.6).

На обтяжений алергологічний анамнез нами виявлені поодинокі посилення в медичних картках пацієнток обох груп обстеження. Зазвичай пацієнтки скаржились на прояви побутової алергії, лише у 3 (1,4%) пацієнток групи А були вказівки на наявність алергічної реакції на медикаментозні препарати.

Ретроспективний аналіз свідчить, що первинним безпліддям у жінок групи А гінекологічний анамнез був обтяжений в 2,1 рази частіше, ніж в групі Б (табл. 3.1). Достатньо значною була частка пацієнток групи А з вторинним безпліддям – на проблеми з зачаттям вказали в 2,4 рази більше жінок групи А порівняно з пацієнтками групи Б, у яких вагітність не настала протягом 2,5-5 років після попередньої вагітності ($p < 0,05$) (табл. 3.1).

Гінекологічний анамнез у обстежених жінок, абс.(%)

Гінекологічні захворювання	Групи обстежених	
	Група А (n=220)	Група Б (n=80)
Хронічний вульвовагініт та цервіцит	92(41,8)*	15 (18,8)
Хронічний метроендометрит	34 (15,5)*	3 (3,8)
Хронічний сальпінгоофорит	87 (39,5)*	9 (11,3)
Лейоміома матки	28 (12,7)	9 (11,3)
Кісти (кістоми) яєчників	43 (19,5)*	13 (16,3)
Генітальний ендометріоз	21 (9,5)	7 (8,8)
Первинне безпліддя	29 (13,2)*	5 (6,3)
Вторинне безпліддя	46 (20,9)*	7 (8,8)
Патологія шийки матки	220 (100)*	21(26,3)
Примітка:*різниця достовірна по відношенню до групи Б, (p<0,05)		

В медичних картах обстежених жінок мали місце посилання на діагностований генітальний ендометріоз, лейоміому, кісти (кістоми) яєчників, показники яких достовірно не відрізнялись в групах обстеження ($p<0,05$) (табл. 3.1).

У 196 (89,1)% пацієнток групи А в анамнезі виявлено хронічні інфекційні процеси генітальної сфери, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Перенесені хронічні вульвовагініти і цервіцити в анамнезі у жінок групи А виявлені в 2,2 рази, хронічні метроендометрити в 4,1 рази, хронічні сальпінгоофорити в 3,4 рази частіше, ніж у пацієнток групи Б (табл.3.1).

При аналізі медичної документації посилення на перенесену в анамнезі трихомонадну інфекцію зазначені у 21 (9,5%) пацієнток групи А, що майже в 4 рази частіше, ніж в групі Б – 2 (2,5%) випадки. Герпес-вірусну інфекцію діагностовано у 30 (13,6%) жінок групи А та у 7 (8,8%) групи Б. Анамнестично випадки захворювань, викликаних молюсками (мікоплазмо-уреаплазменою флорою), виявлені у 33 (15%) пацієнток групи А, що в 2 рази частіше, ніж у жінок групи Б – 6 (7,5%) випадків, хламідіями – у 34 (17,3%) пацієнток групи А, що в 3,5 рази перевищувало показники в групі Б – 4 (5,0%) випадки. Привертає увагу великий відсоток вагінального дисбіозу з проявами бактеріального вагінозу у пацієнток групи А, що майже втричі перевищував показники жінок групи Б – 88 (40,5%) проти 9 (11,3%), відповідно ($p < 0,05$). Вульво-вагінальний кандидоз зустрічався у 41 (18,6%) жінки групи А, що достовірно не відрізнялось від аналогічних показників в групі Б – 13 (16,3%). Слід підкреслити, що при аналізі структури захворюваності ІПСШ, частіше виявлялись багатокомпонентні асоціації патогенних збудників з умовно-патогенною флорою. Ретельний аналіз медичної документації свідчить, що жінки групи А дуже часто займались самолікуванням, без отримання етіотропної терапії, з використанням препаратів лише для місцевого застосування з тимчасовим ефектом (рис.3.7).

Папіломавірусне інфікування, зокрема високоонкогенними типами ВПЛ, виявлено в анамнезі у 199 (90,5%) жінок групи А, що на 84,2% більше порівняно з пацієнтками групи Б – 5 (6,3%) випадків ($p < 0,05$) (рис. 3.7). Слід зазначити, що жодна з обстежених пацієнток обох груп не вакцинована проти ВПЛ. Серед обстежених жінок групи А до проведеного лікування асоціацію двох високоонкогенних генотипів ВПЛ мали 96 (48,2%), трьох – 39 (19,6%) пацієнток. У 89 (40,5%) жінок групи А та у 5 (6,3%) групи Б ПВІ було виявлено вперше; у 110 (55,3%) пацієнток цієї групи наявність ВПЛ діагностовано вдруге, в середньому через 2-3 роки після проведеного лікування, що може свідчити про можливий рецидив захворювання або наявну реінфекцію. Аналіз даних медичної документації не дозволяє зробити об'єктивних висновків щодо ефективності

проведеної противірусної терапії тому, що тільки 30% з пролікованих респонденток звертались для контрольного обстеження (рис. 3.8).

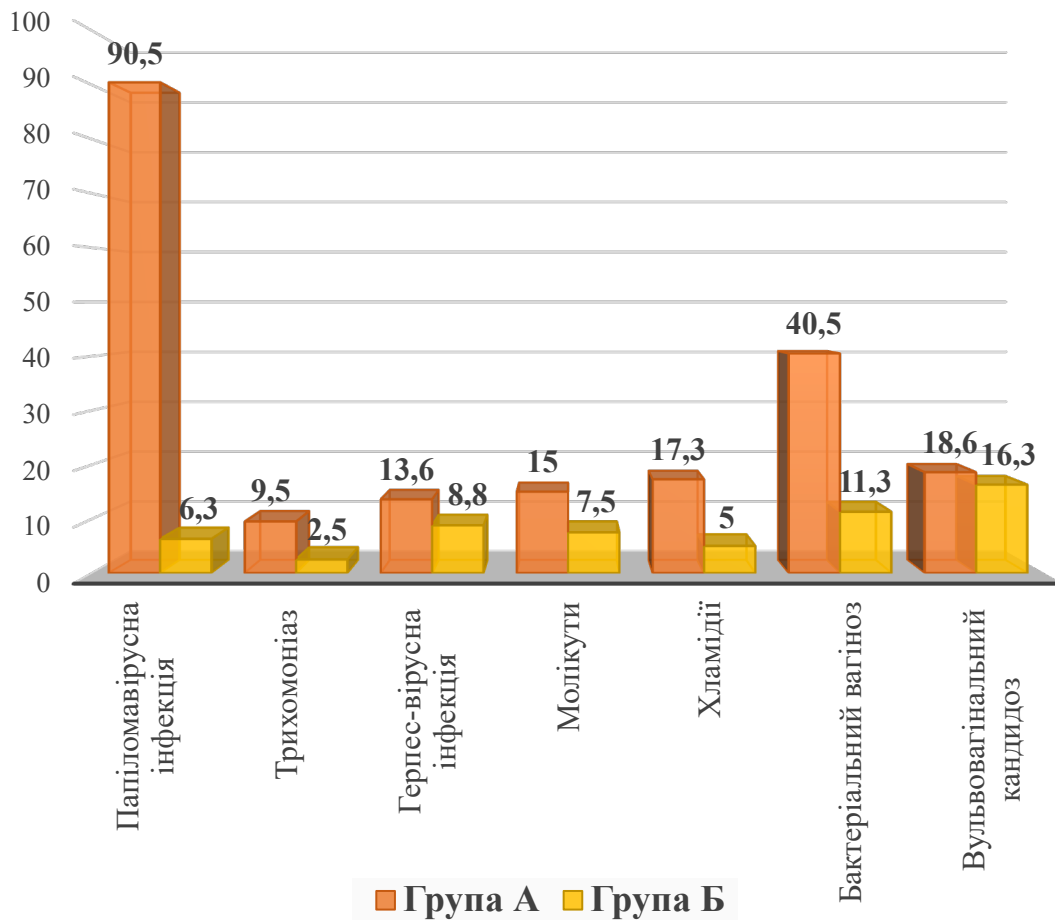


Рис. 3.8. Збудники ІПСШ в анамнезі обстежених жінок, %

На особливу увагу заслуговує частота виявлення в анамнезі обстежених жінок патології ШМ. Якщо при аналізі медичної документації в анамнезі у жінок групи Б виявлено лише фонові процеси у вигляді псевдоерозії ШМ у 7 (8,75%), лейкоплакії у 5 (6,3%), поліпів цервікального каналу у 4 (5,0%), а також рубцевої деформації ШМ внаслідок пологового травматизму в 3 (3,8%) випадках, то у 100% пацієнток групи А діагностовано ЦІН I/ ЦІН II: у 152 (69, 1%) жінок передраковий стан ШМ виявлений вперше 2-3 роки тому, серед яких 92 (60,5%) пацієнтки з ЦІН I отримували консервативну терапію, 60 (39,5%) з ЦІН II – оперативні методи лікування з позитивним результатом. У решти пацієнток цієї групи (30,9%) з ЦІН

ІІ констатовано рецидив захворювання, який виникнув впродовж 2-5 років після проведеного лікування, зокрема деструктивними методами – у 16 (23,5%) жінок. Достатньо цікавим для нас був той факт, що саме серед 111 жінок групи А, які не мали пологів в анамнезі, у 39 (35,1%) пацієнток діагностовано рецидив ЦІН ІІ після проведеного лікування, в тому числі у 7 (17,9%) з них після деструктивних методів лікування патології ШМ.

140 (63,6%) пацієнткам групи А були проведені деструктивні методи лікування патології ШМ, що в 5,6 рази перевищує показники в групі Б (рис. 3.7). З приводу передракових станів оперативні методи лікування у пацієнток групи А застосовувались у 128 (58,2%), рубцевої деформації ШМ та псевдоерозії ШМ у 6 (2,7%), поліпів цервікального каналу у 6 (2,7%) випадках. Детальний аналіз ефективності лікування патології ШМ в залежності від застосованих деструктивних методів лікування не проводився у зв'язку з відсутністю інформації про методику проведення конізації ШМ у більшості медичних карток пацієнток. У 3 (3,8%) жінок групи Б проведено конізацію ШМ у зв'язку з рубцевою деформацією внаслідок пологового травматизму в других пологах та ерозованого ектропіону в 2 (2,5%) випадках, поліпектомію цервікального каналу у 4 (5,0%) пацієнток цієї групи, кріодеструкцію у разі лейкоплакії у 5 (6,3%) жінок та в 7 (8,8%) випадках зазначено проведення хімічної коагуляції з приводу псевдоерозії ШМ.

Кількість оперативних втручань на органах малого тазу в анамнезі у пацієнток групи А була в 2 рази більшою, ніж у пацієнток групи Б – 67 (30,5%) та 13 (16,3%), відповідно. Кістектомію у разі діагностики кіст/кістом яєчників у пацієнток групи А проведено в 2,5 рази, тубектомію з приводу порушеної трубної вагітності в 1,7 рази, оваріектомію при апоплексії яєчника в 1,6 рази частіше, порівняно з пацієнтками групи Б. Показники про проведення консервативної міомектомії з приводу лейоміоми матки у пацієнток групи А в 1,4 рази перевищували такі в групі Б (рис. 3.9).

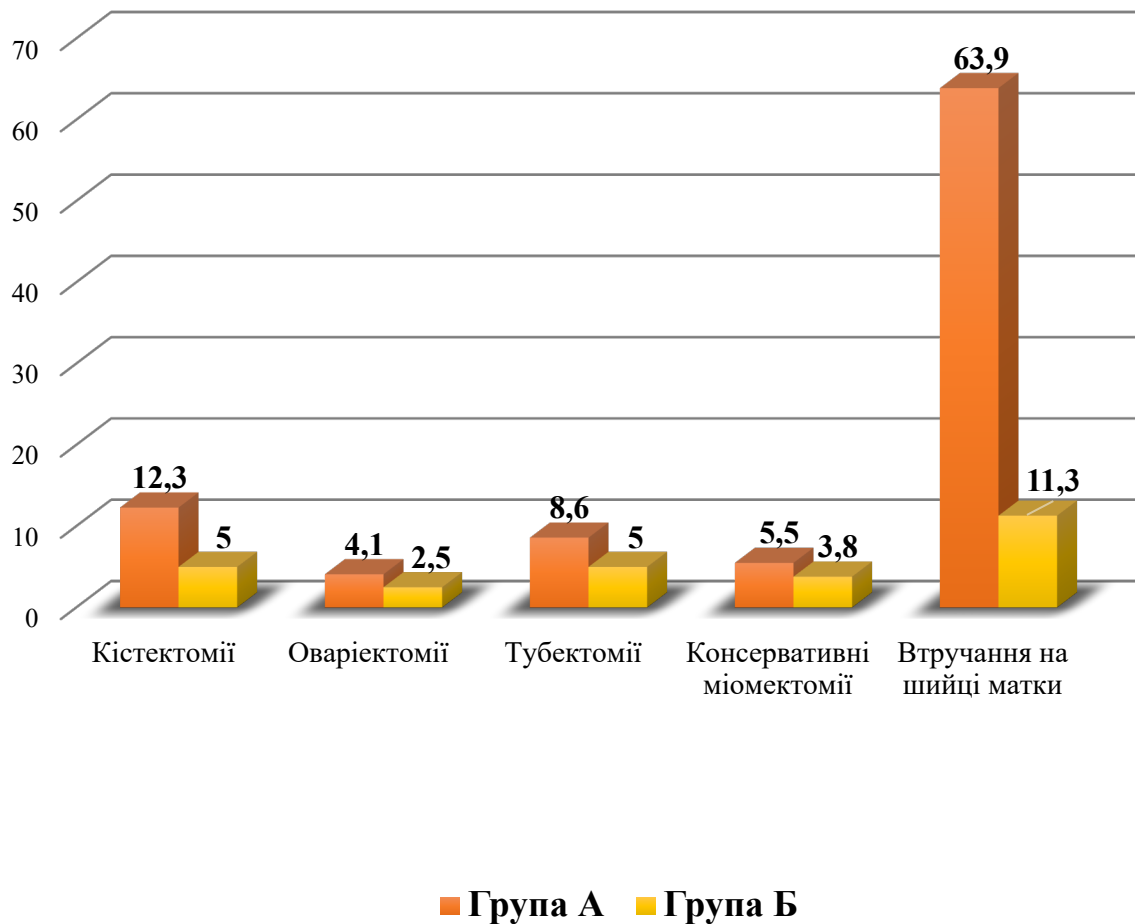


Рис. 3.9. Оперативні втручання в анамнезі обстежених жінок (ретроспективне дослідження), %

Резюмуючи вище викладене слід зазначити, що ретроспективний аналіз можливих прогностичних чинників розвитку/рецидиву ЦІН виявив, що серед обстежених жінок превалювали пацієнтки віком 45-50 років. За даними анамнезу і результатів об'єктивного обстеження жінок групи А у порівнянні з жінками групи Б, до факторів ризику виникнення ЦІН доцільно віднести: соціальний статус категорії службовців (61,3%) та незаміжніх (4,5%), ранній сексуальний дебют

(36,8%), значну поширеність тютюнопаління (69,1%), високу частоту хронічних запальних захворювань шлунково-кишкової (58,2%) та сечовидільної систем (80,9%), дихальних шляхів (39,1%), хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів, обумовлених асоційованими формами ПСШ (89,1%), бактеріального вагінозу (40,5%) та ПВІ (90,5%), безпліддя (34,2%), мимовільні (15,2%) та артифіціальні аборти (81,2%), передчасні пологи (28,8%), деструктивне лікування ШМ (63,6%) ($p < 0,05$).

Таким чином, наявність одного з перерахованих факторів ризику або системний вплив перенесених патологічних станів може чинити негативний вплив на збільшення частоти і важкості розвитку/рецидиву цервікальних інтраепітеліальних неоплазій ШМ у ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку, що потребує оптимізації менеджменту патології ШМ та ефективної патогенетично обґрунтованої профілактичної та лікувальної тактики.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бенюк В., Гончаренко, В., Ласкава, Т., Щерба, О., Ластовецька, Л., Никонюк, Т., Майданник, І., & Веретельник Я. Особливості мікробіому піхви та функціональної активності епітеліальних клітин при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку./Репродуктивне здоров'я жінки, 2023, (4), 66–73. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285767>
2. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок перименопаузального віку. /«Здоров'я жінки», 2024, 5(174), 10-20. Фахове видання. <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/320195/310784>

РОЗДІЛ IV.**РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ, ЩО НЕ НАРОДЖУВАЛИ, З
РЕЦИДИВНОЮ ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ
НЕОПЛАЗІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ****4.1 Медико-соціальна і клінічна характеристика обстежених жінок.**

В основу проспективного клініко-статистичного дослідження покладено результати обстеження 98 жінок перименопаузального віку, що не народжували. Основну клінічну групу дослідження склали 60 жінок, інфікованих ВПЛ, з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки, що виникла після лікування деструктивними методами. У контрольну групу увійшло 38 практично здорових ВПЛ-негативних жінок.

Верифікацію діагнозу HSIL (CIN 2) у пацієнток основної групи проводили на підставі анамнезу і даних клініко-лабораторних обстежень. Основу цервікального скринінгу складав цитологічний і кольпоскопічний методи дослідження. Гістологічну верифікацію проводили за результатами аналізу біоптатів шийки матки, отриманих при кольпоскопії. У 38 (100%) жінок контрольної групи встановлено цитологічний тип мазку NILM, при кольпоскопічному обстеженні уражень шийки матки виявлено не було.

При проведенні медико-соціального аудиту вивчали анамнез і фактори ризику виникнення рецидиву ЦІН, зокрема: скарги, сімейний стан, характер професійної діяльності, початок статевого життя (вік), репродуктивний анамнез, наявність порушень з боку основних функцій статевої системи, перенесені інфекційні захворювання, оперативні втручання, екстрагенітальну патологію.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що вік жінок в основній і контрольній групах спостереження варіював від 40 до 55 років, і в середньому склав в основній групі - $47,3 \pm 3,8$ років, в контрольній – $48,2 \pm 3,9$ роки (табл. 4.1.1.).

Розподіл обстежених жінок за віком (абс., %)

Групи	n	Вік, роки		
		40 - 44	45 - 49	50 - 55
Основна група	60	13 (21,7)*	39 (65,0)*	8 (13,3)*
Контрольна група	38	12 (31,5)	16 (42,1)	10 (26,3)
Всього	98	25 (25,5)	55 (56,1)	18 (18,4)
Примітка: *- різниця достовірна відносно контрольної групи, $p < 0,05$				

Звертає на себе увагу той факт, що серед обстежених жінок переважали пацієнтки віком від 45 до 49 років – 55 (56,1%), в основній групі спостереження 39 (65,0%), в контрольній – 16 (42,1%).

Аналіз професійної зайнятості жінок основної групи визначив достатньо високий відсоток (41,7%) службовців та викладачів закладів вищої освіти, коледжів, працівниць установ дошкільного виховання (26,7%). Для пацієнток контрольної групи ці показники становили 18,4% і 26,3%, відповідно. Категорія жінок, зайнятих на промислових виробництвах, в основній групі склала 8,3%, в контрольній – 13,2%; робітниць агропромислового комплексу – 6,7%, в контрольній групі – 13,2%. Звертає на себе увагу велика частка домогосподарок серед жінок контрольної групи – 28,9%, на відміну від пацієнток основної групи, в якій цей показник склав 16,7%, хоча за рівнем освіти 70,4% жінок мали вищу освіту, проте в основній групі цей показник склав 70,0%, в контрольній групі – 47,4%.

Під час проведення аналізу щодо сімейного стану, 63,3% пацієнток основної групи повідомили, що не мають офіційно зареєстрованого шлюбу (незаміжні або розлучені), серед яких майже у половини визначались ознаки соціальної дезадаптації і зниження якості життя (зниження фізичної і соціальної активності,

психоемоційного стану). В контрольній групі показник незаміжніх жінок складав 39,5%. Таким чином, оцінка сімейного стану і характеру професійної діяльності ВПЛ-позитивних пацієнток перименопаузального віку, які не народжували, з рецидивною ЦІН II, виявила високий відсоток незаміжніх соціально дезадаптованих жінок, професійна діяльність яких пов'язана з високим рівнем інтелектуально-розумового та психоемоційного перенавантаження.

Під час аналізу анамнестичних даних звертали увагу на наявність шкідливих звичок у обстежуваних жінок. Вживання алкоголю, переважно легких алкогольних напоїв, підтвердили 63,3% пацієнток основної групи і 47,4% контрольної. На тютюнопаління з інтенсивністю «5-10 цигарок» на добу вказали 68,3 % пацієнток основної групи та 23,7% контрольної. Стаж паління «3-5 років» зазначали 15, 8% жінок контрольної групи проти 8,3% пацієнток основної групи. Такий показник як тривалість паління «10 років і більше» мали 60,0% пацієнток основної групи, що у 7,6 рази перевищував аналогічний показник у пацієнток групи контролю, який складав 7,9% ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджують результати численних наукових досліджень, які свідчать, що тривале з високою інтенсивністю паління підвищує ризик виникнення епітеліальних уражень ШМ. Нікотин негативно впливає на місцеву імунну відповідь, оскільки потрапляючи в цервікальний слиз сприяє руйнуванню ДНК епітеліальних клітин шийки матки. З огляду на вище зазначене можна зробити висновок, що тютюнопаління створює підґрунтя для місцевої імуносупресії і розвитку ЦІН і РШМ у жінок на тлі ВПЛ.

Враховуючи тривалість неопластичного процесу, вивчення даних соматичного анамнезу за останні 10 років показало високий відсоток хронічної екстрагенітальної патології у жінок основної групи спостереження.

Достатньо велика кількість (81,7%) жінок основної групи проспективного дослідження мали в анамнезі перенесені дитячі інфекційні захворювання (вітряна віспа, кашлюк, червона висипка, скарлатина, паротит); в групі контролю цей показник становив 57,9%. Хронічні запальні захворювання дихальних шляхів, зокрема ГРВЗ, хронічний тонзиліт, хронічний бронхіт, спостерігались в анамнезі у 46,7% ВПЛ-позитивних пацієнток з ЦІН проти 28,9% пацієнток контрольної групи.

Випадки захворювань ШКТ (хронічний гастрит, хронічний холецистит, хронічний панкреатит) виявлені у 38,3% та у 18,4% жінок контрольної групи. Слід зазначити високу частоту патології сечовидільної системи, переважно хронічного циститу та неускладненого пієлонефриту у 48,3% пацієнток основної групи, порівняно з пацієнтками групи контролю, у яких цей показник був у 2,3 рази нижчим і складав 21,1% ($p<0,05$). Також екстрагенітальний анамнез пацієнток основної та контрольної груп спостереження був обтяжений патологією щитовидної залози у 13,3% та у 5,3%, відповідно. Варикозну хворобу, переважно варикозне розширення вен нижніх кінцівок, виявлено у 18,3% пацієнток основної групи, проти 10,5% в групі контролю ($p<0,05$), (рис. 4.1.1). З приводу гострого апендициту апендектомію проведено у 18,3% пацієнток основної групи і у 15,8% групи контролю.

Варто зазначити, що у пацієнток основної групі виявлено тенденцію до спадкової схильності щодо злоякісних захворювань шийки матки в 21,7%, а також молочної залози у 43,3% випадків.

Аналізуючи статеву функцію звертали увагу на вік початку статевого життя, кількість статевих партнерів, інтенсивність інтимних відносин. Початок статевого життя у більшості обстежених жінок припадав на вік від 15 до 23 років.

Ранній сексуальний дебют (до 16 років) визначено у 46,7% жінок основної групи, що в 2,5 рази перевищувало аналогічний показник в групі контролю (18,4%). Початок статевого життя з 16 до 18 років зазначали 21,7% пацієнток основної групи проти 36,8% контрольної групи; з 19 до 23 років – 18,3% проти 28,9 %, відповідно ($p<0,05$). На початок статевих стосунків після 23 років вказали 13,3% жінок основної групи і 15,8% групи контролю. Таким чином, простежувалась тенденція до більш раннього початку статевого життя у жінок з папіломавірусною інфекцією (табл. 4.1.2).

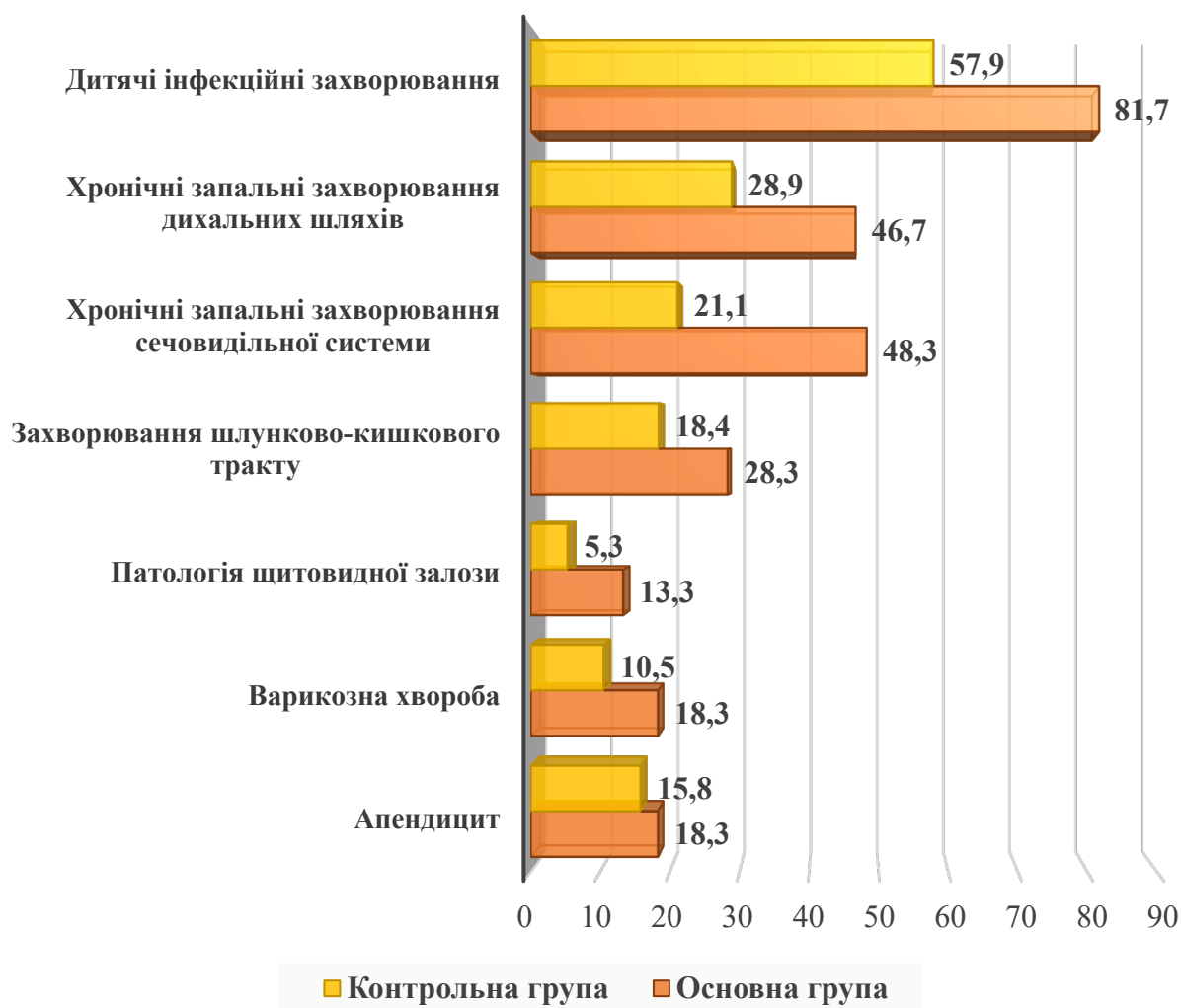


Рис. 4.1.1. Розподіл обстежених жінок за видами соматичної патології (%)

Таблиця 4.1.2

Вік початку статевого життя у обстежених жінок (абс., %)

Групи спостереження	Вік досліджуваних			
	До 16 років	16 - 18 років	19 - 23 роки	Більше 23 років
Основна група (n=60)	28 (46,7)*	13 (21,7)*	11(18,3)*	8 (13,3)
Контрольна група (n=38)	7 (18,4)	14 (36,8)	11 (28,9)	6 (15,8)
Примітка: *- різниця достовірна відносно контрольної групи, $p < 0,05$				

Враховуючи, що найбільш поширеним шляхом передачі ПВІ є сексуально-

трансмисивний, проведено аналіз сексуальної поведінки обстежених жінок (рис.4.1.2)

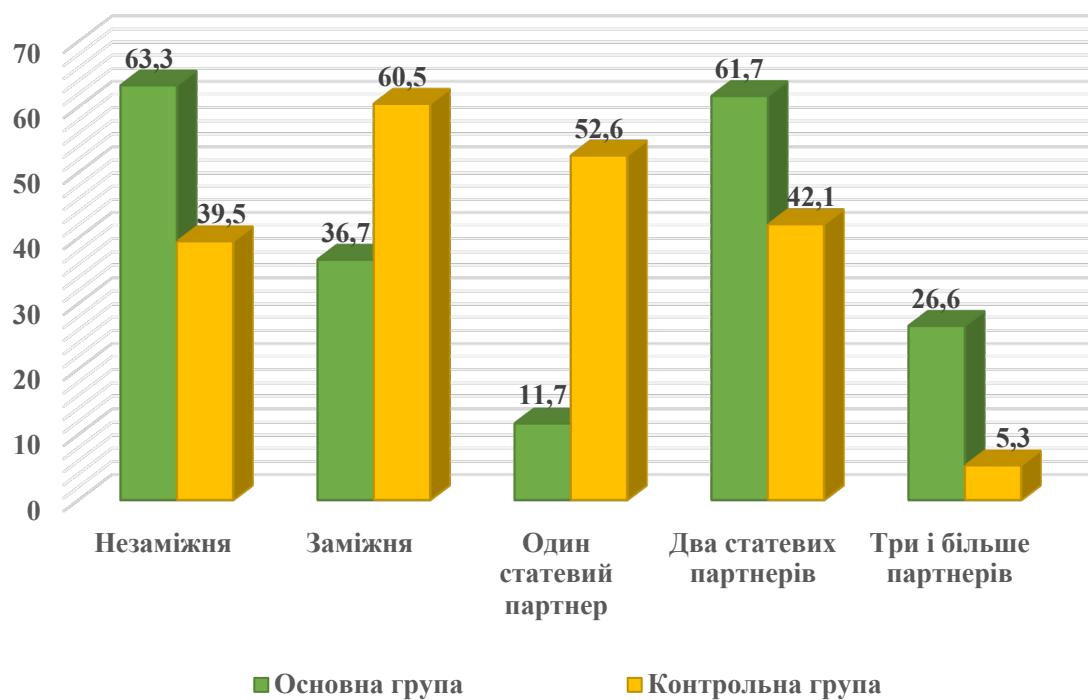


Рис. 4.1.2. Характеристика сексуальної поведінки у обстежених жінок (%)

Аналіз сексуальної поведінки обстежених жінок привернув особливу увагу на нерегулярне застосування пацієнтками методів контрацепції. Згідно з отриманими даними, 26,5% обстежених респонденток взагалі не застосовували контрацепцію (36,7% основної групи і 18,4% групи контролю), серед яких в офіційно зареєстрованому шлюбі перебували 28,3% пацієнток основної групи і 13,2% контрольної. При опитуванні більшість жінок, що не використовували жодних методів контрацепції, не володіли інформацією щодо здоров'я статевого партнера або були впевнені, що він здоровий. Одного статевого партнера протягом життя мали лише 11,7% пацієнток основної групи, що є у 4,5 рази менше, ніж у жінок групи контролю (52,6%) ($p < 0,05$). Слід зазначити, що 66,7% жінок з ЦІН,

мали нетривалі безладні статеві відносини з проміскуїтетом, періодично змінювали своїх сексуальних партнерів, які, в свою чергу, змінювали і мали декількох статевих партнерок.

На застосування бар'єрних методів контрацепції вказали 52,6% пацієнток контрольної групи, що перевищувало аналогічний показник у 4 рази пацієнток основної групи (13,3%) ($p < 0,05$).

Природними методами запобігання непланованої вагітності (календарним, симптотермальним) користувались 11,7% і 10,5% пацієнток, відповідно основної та контрольної груп спостереження ($p > 0,05$). Паралельно з природними методами запобігання непланованої вагітності перерваний статевий акт (*coitus interruptus*) періодично застосовували 18,3% пацієнток основної групи і 13,2% контрольної ($p < 0,05$). Про використання внутрішньоматкових контрацептивів (ВМК) повідомили 8,3% пацієнток основної і в 3 рази рідше (2,6%) – контрольної груп ($p < 0,05$). Комбіновані оральні контрацептиви застосовували 35% пацієнток основної групи та в 2 рази рідше (18,4%) – групи контролю ($p < 0,05$). Слід зазначити, що дану групу препаратів жінки досліджуваних груп застосовували переважно з метою гормональної корекції порушень менструальної функції за типом аномальних маткових кровотеч. Більшість жінок основної групи (53,3%) зазначили довготривале застосування гормональних контрацептивних препаратів (5-10 років). Середня тривалість прийому препаратів групи комбінованих оральних контрацептивів у пацієнток групи контролю становила $1,8 \pm 0,3$ роки. При опитуванні з'ясувалось, що 10,5% пацієнток контрольної групи з метою попередження ПСШ поєднували гормональну і бар'єрну контрацепцію.

Таблиця 4.1.3

Застосування методів контрацепції обстеженими пацієнтками (абс., %)

Методи контрацепції	Групи спостереження	
	Основна група n=60	Контрольна група n=38
Не використовували	19 (36,7)*	7 (18,4)
Природні	7 (11,7)	4 (10,3)

Бар'єрні	8 (13,3)*	20 (52,6)
ВМС	5 (8,3)*	1 (2,6)
Coitus interruptus+природні	11 (18,3)*	5 (13,2)
КОК	21 (35)*	7 (18,4)
КОК+бар'єрні	-	4 (10,5)
Примітка: *- різниця достовірна відносно контрольної групи, $p < 0,05$		

Менструальну функцію обстежених жінок оцінювали за віком настання менархе, періодом становлення менструальної функції, характером менструального циклу та наявністю больового синдрому. Вік настання менархе в обстежених нами жінок не мав достовірних розбіжностей між групами ($p > 0,05$), проте спостерігався більш ранній початок менархе у жінок основної групи, який становив $11,1 \pm 0,3$ роки та $12,3 \pm 0,4$ роки в групі контролю. У переважної більшості пацієнток груп спостереження регулярний характер менструального циклу встановився протягом першого року від настання менархе – у 81,7% жінок основної групи та у 84,2% групи контролю.

Порушення менструальної функції відзначали 63,3% жінок основної групи і 28,9% - контрольної. Нерегулярний характер менструального циклу у віці після 40 років (коливання тривалості менструального циклу в межах 7-15 днів, затримки менструації до 15 днів і більше) відзначали 41,7% пацієнток основної групи і 18,4% – контрольної. Жінки вікової категорії 40-45 років не відзначали суттєвих відмінностей у тривалості менструації: в середньому вона складала $5,6 \pm 0,4$ днів у пацієнток основної групи та $4,9 \pm 0,2$ дні у жінок групи контролю. У респонденток віком 45-55 років тривалість менструації більше 7 днів – поліменорея – (в середньому $10,6 \pm 0,9$ днів) спостерігалась у 23,3% пацієнток основної групи та 13,2% групи контролю, що пояснюється особливостями продукції і обміну статевих гормонів у перименопаузі. У більшості випадків (65%) пацієнтки основної групи відзначали помірну менструальну крововтрату (60-85 мл) та 73,7% контрольної групи. На наявність рясних менструальних виділень (гіперменореї) вказували

16,7% жінок основної групи та 10,5% групи контролю. Проте, кількісна характеристика менструальної крововтрати є значною мірою суб'єктивною, оскільки визначалась на підставі свідчень пацієнток про кількість використаних під час менструації прокладок або тампонів.

При аналізі характеру менструальної функції в 58,3% обстежених жінок основної групи спостерігались порушення за типом вторинної дисменореї, на відміну від пацієнток групи контролю, в якій цей показник становив 23,7% ($p<0,05$). Ациклічні маткові кровотечі на тлі затримки менструації спостерігались у 31,7% пацієнток основної групи і в 2 рази рідше (15,8%) у контрольній групі спостереження (табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.4

Характер менструальної функції обстежених жінок (абс., %)

Характеристика менструального циклу	Групи обстежених	
	Основна (n=60)	Контрольна (n=38)
Регулярний менструальний цикл	22 (36,7)**	27 (71,1)
Нерегулярний менструальний цикл	25 (41,7)**	7 (18,4)
Ациклічні маткові кровотечі	19 (31,7)*	6 (15,8)
Гіперменорея	10 (16,7)*	4 (10,5)
Поліменорея	14 (23,3)*	5 (13,2)
Дисменорея	35 (58,3)**	9 (23,7)
Примітка: *- різниця достовірна відносно контрольної групи, $p<0,05$ **- різниця показників достовірна відносно контрольної групи, $p<0,01$		

Аналізуючи репродуктивну функцію залучених у дослідження пацієнток слід зазначити, що всі жінки основної і контрольної груп не народжували. Слід відзначити високий відсоток безпліддя у жінок досліджуваних груп. Жіночий фактор безпліддя діагностований у 68,3% жінок основної групи та майже у 2 рази рідше (36,8%) у респонденток групи контролю ($p<0,05$).

Чоловічий фактор безпліддя при аналізі причин відсутності вагітності у обстежуваних жінок виявлений в 11,6 % випадків в основній групі та в 15,8% пацієнтів групи контролю ($p>0,05$).

За результатами аналізу порушень репродуктивної функції встановлено, що серед обстежених жінок основної групи первинне безпліддя діагностовано у 18,3% та у 10,5% – контрольної ($p<0,05$). Вторинне безпліддя виявлено у 66,7% пацієток основної групи та в 2,3 рази рідше (28,9%) у жінок групи контролю.

Останніми роками в усьому світі, зокрема в Україні, великого поширення набула ідеологія «чайлдфрі», яка характеризується свідомим небажанням мати дітей, незважаючи на можливість народжувати. За роки незалежності щорічна кількість новонароджених знизилась майже вдвічі. Найбільш стрімке падіння народжуваності спостерігається останні 7 років. Цьому сприяють економічна криза, різке зниження рівня життя і доходів широких верств населення, пандемія Covid-19, війна, потоки міграції, невпевненість у майбутньому. На небажання мати дітей вказували 6,7% жінок основної групи та 7,9% пацієток групи контролю ($p>0,05$).

Аборти мали місце у 71,7% пацієток основної групи та у 1,9 рази рідше (36,8%) у жінок групи контролю ($p<0,05$). Артифіційні аборти у терміні до 12 тижнів вагітності, під час яких проводилась штучна дилатація цервікального каналу з подальшим видаленням вмісту матки, були проведені 48,3% пацієткам основної групи і 23,7% контрольної ($p<0,05$), серед яких про проведення 2-х штучних абортів повідомили 26,7% пацієток основної групи проти 5,3% контрольної ($p<0,05$); більше 2-х артифіційних абортів в анамнезі мали 15,0% жінок основної групи проти 2,6% в групі контролю ($p<0,05$). Мимовільне переривання вагітності в термінах до 22 тижнів вагітності відзначено у 18,3% респонденток основної групи та у 1,7 рази рідше (10,5%) – контрольної ($p<0,05$). З'ясовано, що звичне невиношування вагітності (3 і більше мимовільних викиднів) діагностовано в 11,7% ВПЛ-позитивних пацієток з ЦІН II у порівнянні з 1 випадком (2,6%) в контрольній групі ($p<0,05$). Викидень, що не відбувся був зазначений у 5,0% основної групи та в майже у 2 рази рідше (2,6%) в групі контролю ($p<0,05$).

Ектопічну трубну вагітність з проведенням тубектомії в анамнезі мали 13,3% жінок основної групи, серед яких в обсязі двобічної тубектомії прооперовано 2 (3,3%) пацієнтки цієї групи з приводу порушеної трубної вагітності в другій матковій трубі. Діагностовано трубну вагітність з проведенням тубектомії 3 (7,9%) пацієнткам контрольної групи. Характеристику репродуктивного анамнезу наведено у табл. 4.1.5.

Таблиця 4.1.5

Репродуктивний анамнез обстежених жінок (абс., %)

Репродуктивний анамнез	Групи спостереження	
	Основна група (n=60)	Контрольна група (n=38)
Не було вагітностей	20 (33,3)	13 (34,2)
Артифіційні аборти:	29 (48,3)**	9 (23,7)
2 аборти	16 (26,7)**	2 (5,3)
більше 2-х абортів	9 (15,0)**	1 (2,6)
Мимовільні викидні	11 (18,3)*	4 (10,5)
Викидень, що не відбувся	3 (5,0)*	1 (2,6)
Ектопічна вагітність	8 (13,3)*	3 (7,9)
Примітка: *- різниця достовірна відносно контрольної групи, $p < 0,05$ **- різниця достовірна відносно контрольної групи, $p < 0,01$		

При вивченні гінекологічного анамнезу особливу увагу приділяли захворюванням, які могли сприяти розвитку цервікальної неоплазії. Найбільш часто серед гінекологічної патології у пацієнток груп спостереження зустрічались хронічні запальні процеси геніталій, викликані патогенною або умовно-патогенною урогенітальною мікс-інфекцією – у 49 (81,7%) основної групи, що майже в 2 рази частіше, ніж в контрольній – 16 (42,1%). Аналізуючи клінічний перебіг хронічних запальних захворювань статевих органів (ХЗЗСО), нами виявлено, що у більшості жінок основної групи (56,7%) та у 31,5% групи контролю, запальний процес не мав виражених клінічних проявів, але перебігав з

частими (до 3-6 разів на рік) рецидивами. У 38,3% пацієнток основної групи та у 42,1% контрольної ХЗСО перебігали майже безсимптомно і були виявлені при зверненні 26,7% основної групи пацієнток та в 2,5 рази рідше (10,5%) у пацієнток групи контролю з приводу безпліддя ($p<0,05$). Приводом для звернення решти пацієнток груп спостереження у лікувальну установу був профілактичний огляд.

Проведений аналіз анамнезу і клінічної симптоматики виявив, що 53,3% пацієнток основної групи і 21,1% контрольної відзначали у минулому загострення захворювання, що супроводжувалось певними клінічними проявами ($p<0,05$). У пацієнток, залучених у дослідження, ми порівнювали характер скарг. Під час загострення запальних процесів статевих органів домінуючими були скарги на аномальні вагінальні виділення, які мали характер рясних пінистих, рідких з неприємним «рибним» запахом або «сироподібних», які відзначали 71,7% пацієнток основної групи та в 4,6 рази менша (15,7%) кількість жінок групи контролю ($p<0,05$). Свербіж і дискомфорт в ділянці зовнішніх статевих органів турбували 56,7% жінок основної групи та 21,1% контрольної. Вульводинію відмічали 21,7% пацієнток основної групи і 5,3% групи контролю. Варто підкреслити, що у 16,7% пацієнток основної групи спостерігались контактні кровомазання після статевого акту, які у пацієнток групи контролю визначались у 3,1 рази рідше (5,3%), вірогідно внаслідок травматизації псевдоерозії ШМ ($p<0,05$). Приводом звернення до лікаря у 63,3% пацієнток основної групи був біль під час статевого акту (диспареунія) проти 18,4% пацієнток групи контролю ($p<0,05$) (рис. 4.1.3).

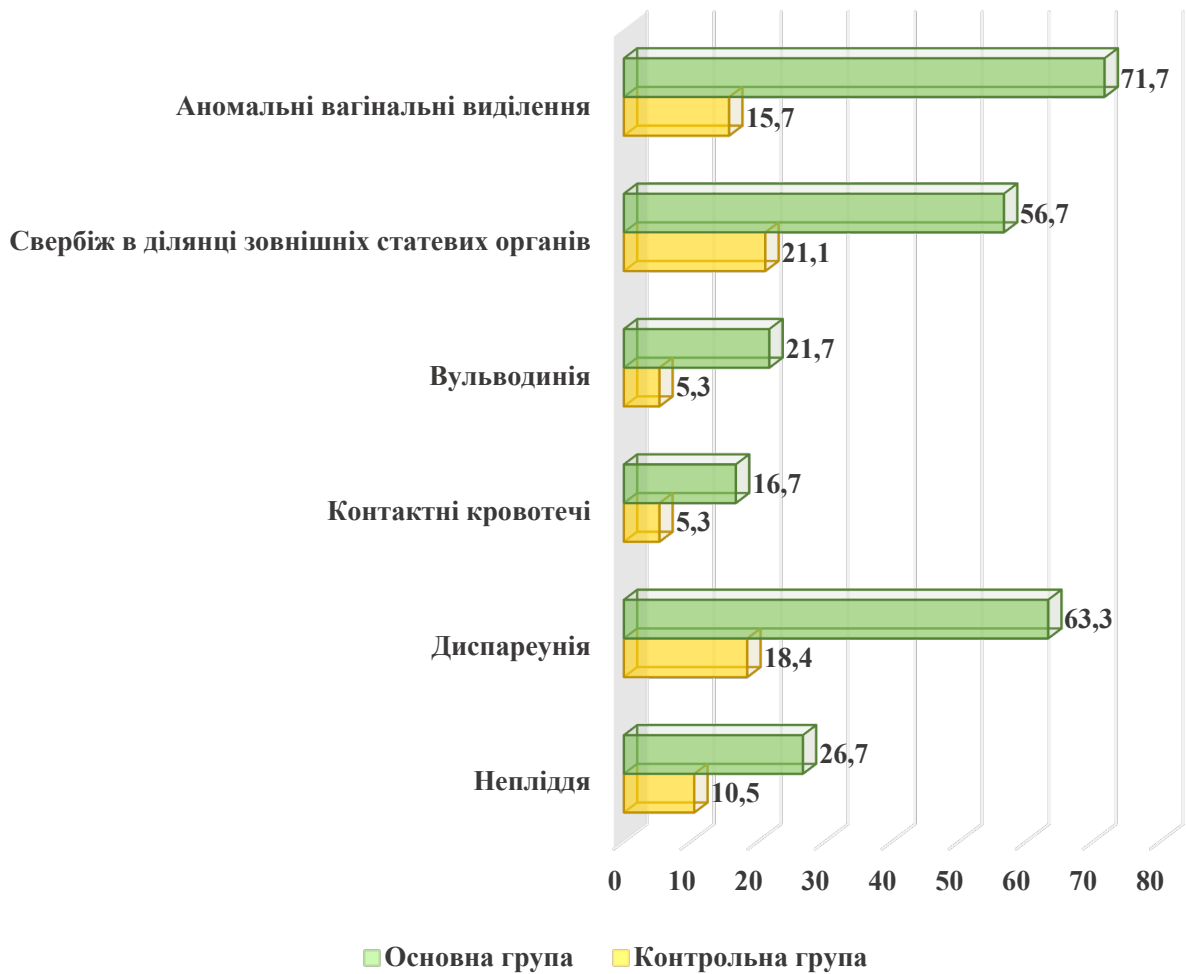


Рис. 4.1.3. Структура скарг обстежених пацієнток при загостренні ХЗЗСО (%)

Однією з причин захворювання за даними 48,3% обстежених пацієнток основної групи та 36,8% контрольної є початок статевого життя. 61,7% жінок основної групи зазначали наявність декількох статевих партнерів, в той час як бар'єрними методами контрацепції користувались лише 13,3% пацієнток проти 52,6% групи контролю ($p < 0,05$). На аборти, як причину розвитку запальних ускладнень, вказували 16,7% жінок основної групи і 7,9 % контрольної, які мали обтяжений перебіг післяабортного періоду (гематометра, метроендометрит, сальпінгоофорит). Переохолодження, як ймовірну причину захворювання, відмітили 21,7 % пацієнток основної групи та 13,2% групи контролю. Решта обстежених жінок не зазначали ймовірних причин виникнення запальних процесів статевих органів.

Проведений аналіз клінічних проявів у жінок з ПВІ не виявив специфічних симптомів цього захворювання. За нашими даними, на перший план виступає

симптоматика сексуально-трансмисивних захворювань статевих органів. Тривалість захворювання на ПВІ коливалась від 4 місяців до 10 років. Проте ці дані відносні, бо переважна більшість хворих перебувала під наглядом гінеколога несистематично.

Структура гінекологічних захворювань у обстежених жінок представлена у табл. 4.1.9. Хронічні вульвовагініти в анамнезі зазначили 63,3% пацієнток основної групи, що вдвічі перевищувало аналогічний показник жінок групи контролю (31,6%); хронічні цервіцити різної етіології мали місце у 31,7% та втричі рідше у пацієнток групи контролю (10,5%) ($p < 0,05$). Наявність в анамнезі хронічних запальних захворювань матки спостерігалась у 28,3% жінок основної групи та у 2,1 рази рідше (13,2%) у пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$). Про перенесені сальпінгоофорити з тенденцією до хронізації та рецидивування захворювання повідомили 36,6% пацієнток основної групи, що перевищувало в 2 рази показники в контрольній групі (15,8%) ($p < 0,05$). Хронічні бартолініти зазначали в анамнезі 8,3% пацієнток основної групи та 2,6% групи контролю ($p < 0,05$) (рис. 4.1.4).

Аналіз захворюваності на ІПСШ вказує на те, що у 53,3% пацієнток з ЦІН, асоційованою з ВПЛ, виявлялось змішане інфікування, на відміну від 42,1% пацієнток групи контролю, у яких було діагностовано моноінфікування. Серед специфічних збудників, асоційованих з ВПЛ, у 13,7% пацієнток основної групи виявлялись *Trichomonas vaginalis*; у 21,7% - *Chlamydia trachomatis*, на відміну від пацієнток контрольної групи, у яких зазначені представники патогенної мікрофлори не визначались.

Достатньо високими були показники виявлення у пацієнток основної групи молюкутів: *Mycoplasma hominis* визначалась в 26,7%, *Ureaplasma urealyticum* в 23,3% у порівнянні з показниками контрольної групи – 2,6% та у 5,3%, відповідно.

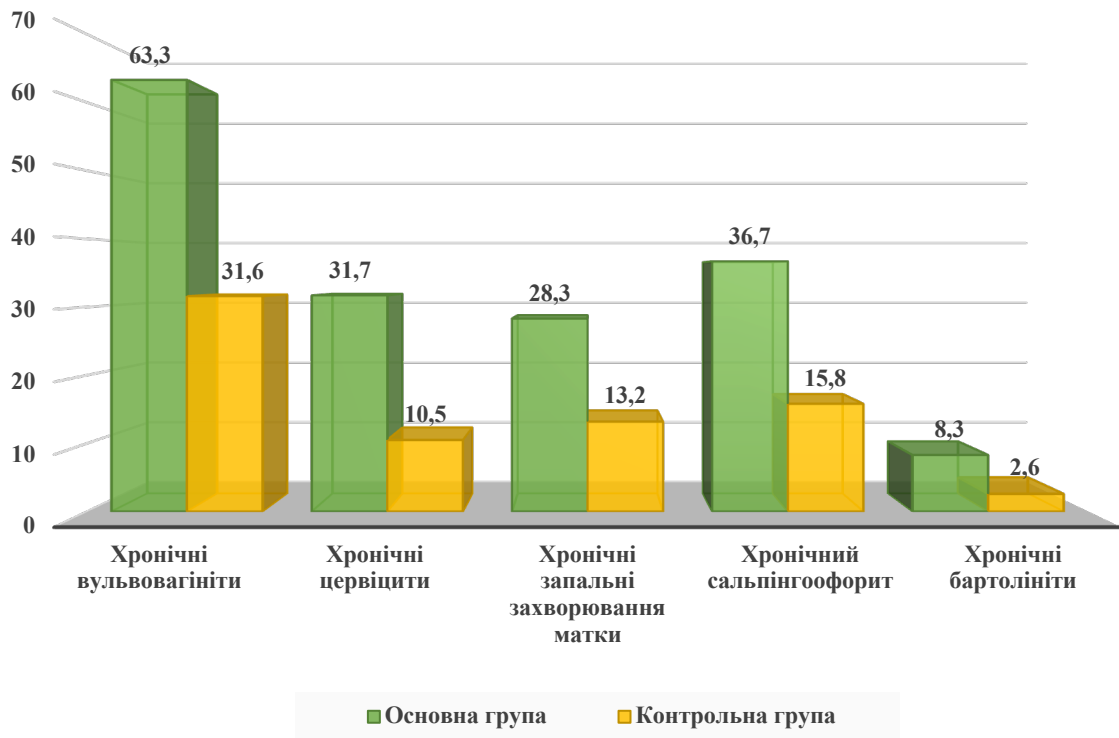


Рис. 4.1.4. Гінекологічні захворювання в анамнезі обстежених жінок (%)

Про виявлення HSV 1,2 типів повідомили 6,7% пацієток основної групи та 2,6% групи контролю. Порушення вагінальної мікробіоти з проявами бактеріального вагінозу визначались у 61,7% випадків пацієток основної групи, проти 15,8% жінок групи контролю. Прояви вульвовагінального кандидозу спостерігались у 28,3% та у 23,6% пацієток основної та контрольної груп, відповідно ($p < 0,05$).

Варто зазначити, що з приводу запальних гінекологічних захворювань більше третини з опитуваних респонденток груп спостереження не проходили систематичних обстежень і не отримували комплексної етіотропної терапії. Більшість жінок основної групи зазвичай не отримували системної терапії, періодично використовували виключно препарати для місцевого застосування без призначення лікаря. Для контрольного обстеження після лікування перенесених раніше ПСШ, звертались лише близько 10% з обстежених жінок.

Таким чином, аналіз гінекологічної патології в анамнезі пацієнток з ЦІН виявив високу частоту хронічних запальних захворювань органів малого тазу з відсутністю комплексних діагностично-лікувальних заходів, спрямованих на профілактику ускладнень і рецидивів захворювань.

При проведенні первинного огляду загальний стан жінок, залучених у дослідження, був задовільним. При огляді зовнішніх статевих органів і присінку піхви не виявлено візуальних патологічних утворень (кондилом, пухирців, рубцевої деформації) у жодної пацієнтки. Гінекологічний огляд у дзеркалах пацієнток досліджуваних груп виявив помірну гіперемію слизової оболонки піхви та ШМ у 31,7% жінок основної групи та у 2,4 рази рідше (13,2%) контрольної. При обстеженні діагностовано ектопію циліндричного епітелію у 13,3% жінок основної групи і у 7,9% групи контролю. Прояви лейкоплакії визначались у 14,3% жінок основної групи. Слід зазначити, що у 3,3% пацієнток цієї групи при огляді ШМ діагностовано ерозований ектропіон внаслідок рубцевої деформації ШМ (у обох пацієнток в анамнезі мимовільні аборти в пізніх термінах).

При бімануальному дослідженні визначено, що розміри тіла матки у всіх обстежених були в межах норми. У 26,7% жінок основної групи та у 7,9% - контрольної матка була безболісною, але обмежено рухливою, чутливою при пальпації. Збільшення придатків матки з одного або обох боків під час обстеження з дещо обмеженою рухливістю визначалось у 18,3% жінок з неоплазією ШМ і у 13,2% пацієнток групи контролю, що може бути ознакою злукового процесу в малому тазі. У 43,3% пацієнток основної групи та в 4,1 рази рідше у жінок групи контролю (10,5%) визначались рясні рідкі вагінальні виділення жовтуватого кольору з різким неприємним «рибним» запахом, який підсилювався при проведенні амінного тесту. Патогномонічні для генітального кандидозу «сироподібні» вагінальні виділення спостерігались у 28,3% та у 15,8% пацієнток основної та контрольної груп, відповідно ($p < 0,05$). Отже, під час проведення гінекологічного обстеження у майже третини обстежених пацієнток основної групи виявлено ознаки фонових захворювань шийки матки, хронічних вагінітів, цервіцитів, а також ендометритів, сальпінгоофоритів з ознаками злукового процесу в малому тазу.

Оперативні втручання на органах малого тазу мали місце у 21,7% пацієнток основної групи, серед яких у 6,7% проведено кістектомію в зв'язку з виявленими доброякісними пухлинами та пухлиноподібними утвореннями яєчників, у 1,7% - резекцію яєчника при апоплексії, у 13,3% - тубектомію з приводу позаматкової вагітності. У пацієнток контрольної групи кістектомію проведено у 5,3% пацієнток, резекцію яєчника – в 1 (2,6%) випадку, тубектомію у 7,9%. Пацієнтки з лейоміомою не приймали участь у дослідженні відповідно до критеріїв виключення (рис. 4.1.5).

З анамнезу хворих відомо, що при лікуванні патологічних станів ШМ, зокрема асоційованих з ПВІ, спектр застосування лікувальних заходів був дуже широким – використовувались як консервативні, так і деструктивні методи лікування. У разі діагностики неопластичних процесів ШМ у пацієнток основної групи застосовувались хірургічні методи лікування: у 35% – діатермокоагуляція, в 31,7% – кріодеструкція, в 18,3% – хірургічна ексцизія шийки матки, в 15% – лазерні технології.

Серед методів лікування доброякісних процесів шийки (ерозії шийки матки, псевдоерозії, поліпів цервікального каналу, зони трансформації, Ovula Nabothi після вскриття) у 13,3% пацієнток основної групи (до виявлення ЦІН) та у 18,4% - контрольної застосовувався метод хімічної коагуляції із застосуванням розчину органічних кислот і цинку в азотній кислоті, враховуючи вибірккову фіксуєчу дію препарату на циліндричний ектопічний епітелій шийки матки (рис. 4.1.5).

Згідно анамнестичних даних, тривалість захворювання на ПВІ у пацієнток основної групи коливалась від 2 до 10 років. Нами з'ясовано, що рецидив виникнення ЦІН на тлі персистенції ПВІ діагностований через 2-3 роки після оперативного лікування шийки матки у 18,3% пацієнток основної групи, через 5-6 років – у 51,7 %, через 10 років і більше – у 30,0%. Проте ці дані відносні, бо переважно хворі перебували під наглядом гінеколога несистематично.

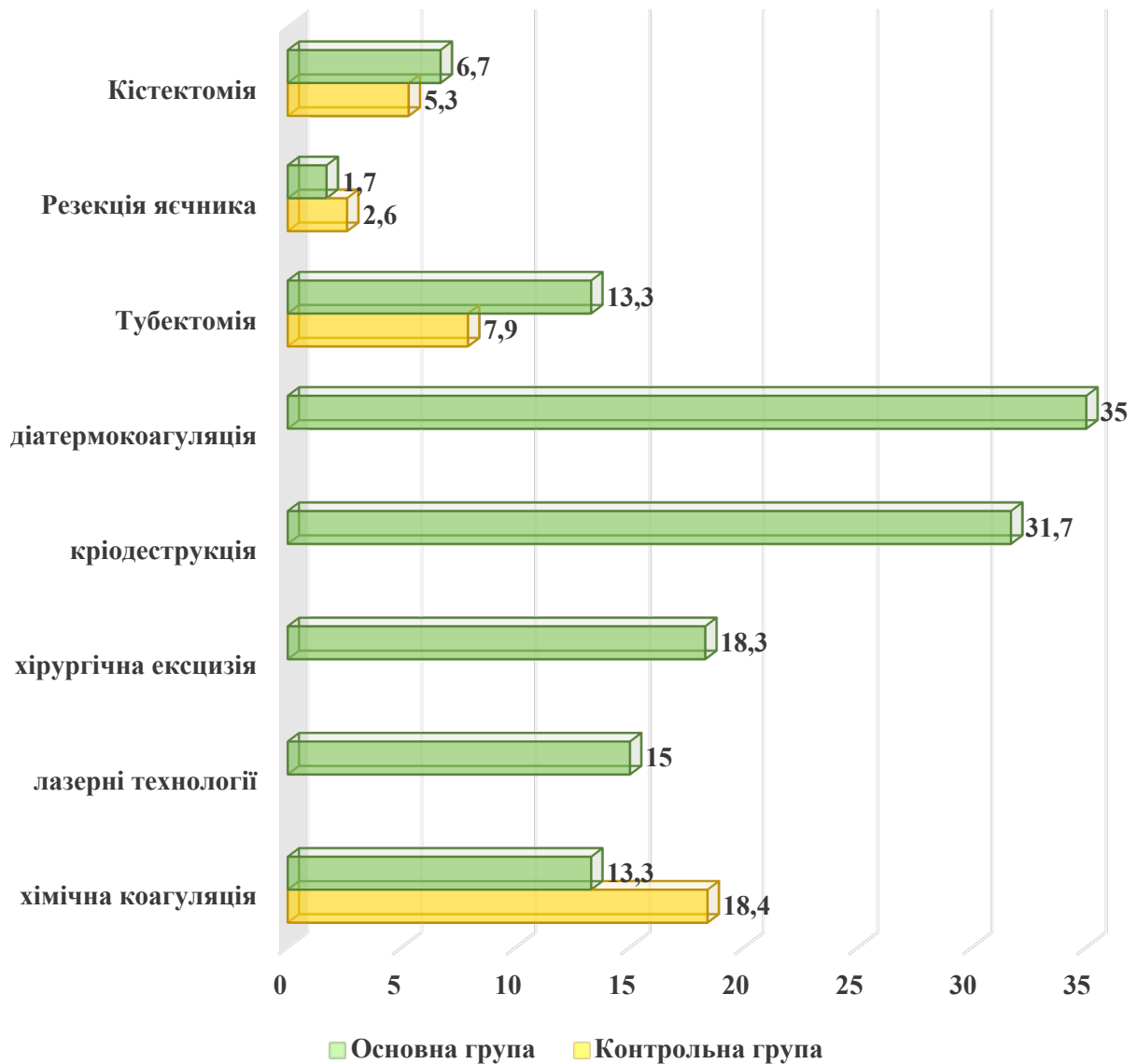


Рис. 4.1.5. Оперативні втручання в анамнезі обстежених жінок (%)

Таким чином, на підставі аналізу анамнестичних даних і проведених досліджень визначено особливості клінічного перебігу та чинники ризику розвитку рецидиву ЦІН II після хірургічного лікування шийки матки у ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку. Аналіз можливих прогностичних факторів розвитку рецидиву ЦІН свідчить, що частіше рецидиви ЦІН II мали місце у жінок віком 45-50 років. Під час оцінки скарг пацієнток не зафіксовано специфічних симптомів, характерних для цервікальних інтраепітеліальних неоплазій. Зазвичай, наявні симптоми були зумовлені генітоуринарними проявами, вторинною дисменореєю та супутньою хронічною патологією геніталій запального генезу. Безсимптомний перебіг запального процесу відзначено у 38,3% жінок з ЦІН II.

Оцінка сімейного стану і характеру професійної діяльності ВПЛ-позитивних пацієнток перименопаузального віку, які не народжували, з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, виявила високий відсоток незаміжніх соціально дезадаптованих жінок, професійна діяльність яких пов'язана з високим рівнем інтелектуально-розумового та психоемоційного перенавантаження.

У обстеженого контингенту жінок серед соматичної патології визначались високі показники дитячих інфекційних захворювань, переважно вірусної етіології, простежувалась тенденція до частих (два і більше разів на рік) запальних захворювань дихальних шляхів та сечовидільної системи.

Згідно результатів дослідження до ймовірних чинників ризику виникнення та рецидивів після оперативного лікування ЦІН на тлі ПВІ слід відносити раннє менархе, ранній сексуальний дебют, проміскуїтет, нехтування засобами бар'єрної контрацепції, значну кількість абортів з травматизацією ШМ, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів без системної етіотропної терапії, БВ та змішану форму ІПСШ в анамнезі, низький комплаєнс в реалізації скринінгових програм, лікувально-профілактичних заходів. Як один з кофакторів розвитку і рецидивів ВПЛ-асоційованих захворювань ШМ, слід зазначити високу поширеність тютюнопаління з інтенсивністю 10 і більше цигарок на день.

Під час аналізу фізикальних методів обстеження нами встановлено, що дані об'єктивного гінекологічного обстеження жінок дозволяють виявити наявність хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів, проте є малоінформативними для визначення субклінічних проявів патології епітелію ШМ, зокрема ЦІН. Проведені деструктивні методи лікування патології ШМ, спрямовані на ліквідацію морфологічних ознак ПВІ, не забезпечують елімінацію вірусу папіломи людини, що може сприяти розвитку рецидиву ЦІН. У зв'язку з цим, для обрання способу лікування на підставі визначення глибини і ступеню ушкодження епітелію ШМ, типу ВПЛ і вірусного навантаження ми застосовували додаткові методи дослідження.

4.2 Особливості біотопу піхви, стан клітинної і гуморальної ланок імунітету у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією

4.2.1. Характеристика мікробіоценозу генітального тракту у пацієнток з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією

Відповідно до поставленої мети проведено оцінку стану біоценозу генітального тракту у жінок груп спостереження з урахуванням критеріїв Хей-Айсон.

В залежності від показника загальної бактеріальної маси (ЗБМ), який відображає загальне бактеріальне обсіменіння біотопу в межах від 10^6 до 10^9 ГЕ (геномних еквівалентів) у зразку, проводили оцінку стану нормофлори – кількості *Lactobacillus spp.* відносно ЗБМ (табл. 4.2.1.1.).

Таблиця 4.2.1.1

Кількісний аналіз вагінальної нормобіоти у обстежених пацієнток, (абс., %)

Групи обстежених	Лактобактерії (абс., %)		
	Норма 10^6 – 10^8 КУО/мл	Помірно знижені 10^5 – 10^6 КУО/мл	Значно знижені < 10^5 КУО/мл
Основна (n=60)	4 (6,7)*	11 (18,3)	45 (75,0)*
Контрольна (n=38)	26 (68,4)	8 (21,1)	4 (13,3)
Примітка: *- різниця достовірна відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$			

Стан нормоценозу (фізіологічного мікробіоценозу піхви характеризувався домінуванням нормофлори (*Lactobacillus spp.* більше 80%). У разі помірного дисбіозу піхви кількість *Lactobacillus spp.* варіювала від 20% до 80%. При визначенні кількості *Lactobacillus spp.* менше 20% діагностували виражений дисбіоз піхви. При виявленні помірного або вираженого дисбіозу визначали співвідношення аеробних та анаеробних мікроорганізмів, при цьому вміст анаеробних або аеробних мікроорганізмів у кількостях більше 10% свідчив про

анаеробний або аеробний дисбіоз піхви, відповідно. За наявності обох груп мікроорганізмів в кількості більше 10% свідчили про змішану форму дисбіозу.

Відомо, що перекис водню, який продукують *Lactobacillus spp.*, пригнічує розмноження і запобігає колонізації слизової піхви і шийки матки умовно-патогенною мікрофлорою. Кількість лактобацил корелює з кількістю глікогену в епітелії піхви, накопичення якого регулюється естрогенами. Дефіцит естрогенів, що спостерігається у жінок перименопаузального віку, опосередковано може сприяти розвитку і вагінального дисбіозу і прогресуванню на його тлі інтраепітеліальним ураженням шийки матки.

Ступінь чистоти I (норма) вагінальних виділень, при якому переважають морфотипи *Lactobacillus*., діагностований в 6,5 разів частіше у пацієнток групи контролю, ніж в основній групі, що складало 68,4% проти 6,7%, відповідно ($p<0,05$). При II ступені чистоти вагінального вмісту, що відповідає проміжному типу (змішана флора з наявністю певної кількості *Lactobacillus*, а також *Gardnerella vaginalis* або *Mobiluncus spp.*), достовірних відмінностей між показниками у пацієнток основної та контрольної груп не визначалось – 18,3% проти 21,1%, відповідно. Кількість жінок основної групи з діагностованим III ступенем чистоти, що відповідає БВ, у разі якого *Lactobacillus* визначаються в незначній кількості, або відсутні, переважають морфотипи *Gardnerella vaginalis* та/або *Mobiluncus spp.*, наявні «ключові клітини», більше ніж у 8 разів перевищувала аналогічний показник жінок контрольної групи – 65,0% проти 7,9%, відповідно ($p<0,05$) (табл. 4.2.1.2).

Таблиця 4.2.1.2

Мікроскопія вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон у обстежених пацієнток (абс., %)

Ступінь чистоти за критеріями Хей-Айсон	Основна група (n=60)	Контрольна група (n=38)
I-й ступінь (норма)	4 (6,7)*	26 (68,4)
II-й ступінь	11 (18,3)	8 (21,1)

(проміжний)		
III-й ступінь (бактеріальний вагіноз)	39 (65,0)*	3 (7,9)
IV-й ступінь (аеробний вагініт)	6 (10,0)*	1 (2,6)
Примітка: * - різниця достовірна відносно показників контролю, $p < 0,05$		

AB (IV-й ступінь) у пацієток основної і контрольної груп діагностувався достовірно рідше, ніж анаеробний дисбіоз і складав 11,7% та 2,6%, відповідно. На тлі різкого зменшення лактобактерій, склад аеробного вагініту у обстежених пацієток визначався *Streptococcus spp.*, *St. aureus*, *Escherichia coli*, а також їх асоціаціями. Полімікробна картина мазків супроводжувалась кількістю лейкоцитів (20-30), макрофагів, епітеліальних клітин, вираженим фагоцитозом. Статистично значимих відмінностей за складом аеробної умовно-патогенної флори у пацієток досліджуваних груп у нашому проспективному дослідженні не було виявлено.

Після визначення стану вагінальної мікробіоти з урахуванням критеріїв Хей-Айсон, нами проведено аналіз мікробіоценозу згідно класифікації урогенітальної мікробіоти, в якій розрізняють абсолютний, відносний нормоценози та помірний і виражений дисбіози.

«Абсолютний» нормоценоз, який характеризувався домінуванням лактобактерій (більше 80% від загальної бактеріальної маси), відсутністю грамнегативної флори, спор і міцелію дріжджоподібних грибів, наявністю одиничних лейкоцитів, виявлений у майже половини жінок контрольної групи 52,6%. «Відносний» нормоценоз, при якому збережена лактофлора до 80% від загальної бактеріальної маси, але присутні дріжджоподібні гриби і мікоплазми в незначній кількості (до 10^4 КУО), спостерігався у 15,8% жінок контрольної групи, що в 3,2 рази перевищував аналогічний показник пацієток основної групи, і складав 5,0%, відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити, що стан «абсолютного» нормоценозу у пацієток основної групи діагностований лише в 1(1,6%) випадку (табл. 4.2.1.3).

Структура вагінального біоценозу у обстежених жінок (абс., %)

Групи спостереження	Показники біоценозу				
	Нормоценоз		Дисбіоз		
	Абсолютний	Відносний	Помірний	Виражений	Аеробний
Основна (n=60)	1(1,7)*	3 (5,0)*	11 (18,3)	39 (65,0)*	6 (10,0)*
Контрольна (n=38)	20 (52,6)	6 (15,8)	8 (21,1)	3 (7,9)	1 (2,6)
Примітки: * - різниця достовірна відносно показників контролю, $p<0,05$					

Необхідно підкреслити, що проміжний тип біоценозу у разі помірного дисбіозу, при якому визначається помірна або зменшена кількість лактофлори – до 50-60% від загальної бактеріальної маси, присутні грампозитивні коки та грамнегативні палички (морфотипи *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*), спостерігався у 21,1% жінок контрольної та у 18,3% основної групи, що свідчить про відсутність статистично достовірної відмінності між клінічними групами дослідження.

Стан «вираженого» вагінального дисбіозу, що відповідає мікробіологічній картині БВ, діагностовано у 65,0% пацієток основної групи, що у 8,3 рази перевищувало аналогічний показник пацієток групи контролю (7,8%), ($p<0,05$). Спостерігалось збільшення питомої ваги представників анаеробної мікрофлори з превалюванням *Gardnerella vaginalis* у 53,3% та *Mobiluncus spp.* у 28,3% пацієток основної групи. Слід зазначити, що у разі діагностики БВ спостерігався значний ступінь зниження (10^5) або відсутність лактобактерій (у 16 випадках з 39), наявність «ключових клітин» у поєднанні з позитивним амінотестом, рН вагінального вмісту в діапазоні 4,8 і вище, варіабельна кількість лейкоцитів, відсутність або незавершений процес фагоцитозу.

Варто зауважити, що на сучасному етапі крім поліетіологічності перебігу інфекційного процесу підкреслюється важливість варіабельності формування асоціацій збудників інфікування. Незважаючи на попередньо проведену

патогенетично-обґрунтовану санацію пацієнток основної групи, спрямовану на ліквідацію хронічного запального процесу, викликаного патогенною мікрофлорою, нами виявлені асоціативні форми інфікування за участю трьох або чотирьох збудників. Найчастіше на тлі ПВІ у пацієнток основної групи виявлено асоціації з представниками анаеробної мікрофлори: гарднерельоз + мобілункус – у 53,3% пацієнток цієї групи; контамінація мікоплазма + уреоплазма + кандидоз – у 23,3% випадків.

Порушення складу мікробіоти геніталій визначалось змінами кількісного складу бактерій. Значний дефіцит лактобацил, які здатні блокувати рецептори адгезії для патогенної мікрофлори і стимулювати місцевий імунітет, діагностовано у більшості пацієнток основної групи (65%). Мікробіоценоз був представлений грампозитивними паличками та грамваріабельною коко-бацилярною мікрофлорою (табл. 4.2.1.4).

Таблиця 4.2.1.4

Частота інфікування статевих шляхів умовно-патогенною флорою у обстежених пацієнток (абс., %)

Види мікроорганізмів	Основна група (n =60)	Контрольна група (n=38)
<i>Lactobacillus spp.</i>	3 (5,0)*	26 (68,4)
<i>St. Epidermalis</i>	40 (66,7)*	4 (10,5)
<i>Peptocostreptococcus spp.</i>	28 (46,7)*	3 (7,9)
<i>St. Aureus</i>	7 (11,7)*	1 (2,6)
<i>Atopobium vaginae</i>	13(21,7)*	1 (2,6)
<i>Echerichia coli</i>	41 (68,3)*	5 (13,2)
<i>Bacteroides fragilis</i>	3 (21,6)*	4 (6,6)
<i>Enterobacter spp.</i>	16 (26,7)*	1(2,6)
<i>Enterococcus feacalis</i>	25 (41,7)*	6 (15,8)
<i>Streptococcus viridans</i>	37 (61,7)*	9 (23,7)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	32 (53,3)*	6 (15,8)
<i>Mobiluncus spp.</i>	17 (28,3)*	3(7,9)

<i>Candida spp.</i>	28 (46,7)*	2 (5,3)
<i>Mycoplasma hominis</i>	16 (26,7)*	1 (2,6)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	14 (23,3)*	2 (5,3)
Примітки: * - різниця достовірна відносно показників контролю, $p < 0,05$		

Кількісні показники грампозитивної кокової мікрофлори при бактеріологічному дослідженні вмісту статевих шляхів у пацієнток з ЦІН II достовірно перевищували нормативні значення. Так, концентрації *St. Aureus*, *St. Epidermalis*, *Peptocostreptococcus spp.* коливались в межах $\lg 5,1 \text{ КУО/мл} - \lg 3,8 \text{ КУО/мл}$ (табл. 4.2.1.5).

Таблиця 4.2.1.5

Кількісні показники біоценозу статевих шляхів у обстежених пацієнток ($\lg \text{ КУО/мл}$)

Види мікроорганізмів	Основна група (n =60)	Контрольна група (n=38)
<i>Lactobacillus spp.</i>	$3,1 \pm 0,02^*$	$5,8 \pm 0,06$
<i>St. Epidermalis</i>	$3,8 \pm 0,03^*$	$2,3 \pm 0,02$
<i>Peptocostreptococcus spp.</i>	$4,2 \pm 0,03^*$	$2,4 \pm 0,02$
<i>St. Aureus</i>	$5,1 \pm 0,04^*$	$1,4 \pm 0,02$
<i>Atopobium vaginae</i>	$3,6 \pm 0,03^*$	$2,1 \pm 0,02$
<i>Echerichia coli</i>	$4,9 \pm 0,04^*$	$4,1 \pm 0,05$
<i>Bacteroides fragilis</i>	$3,6 \pm 0,04$	$2,4 \pm 0,03$
<i>Enterobacter spp.</i>	$5,8 \pm 0,04^*$	$2,1 \pm 0,02$
<i>Enterococcus faecalis</i>	$5,2 \pm 0,04^*$	$3,6 \pm 0,03$
<i>Streptococcus viridans</i>	$3,2 \pm 0,03^*$	$2,1 \pm 0,02$
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$5,8 \pm 0,04^*$	$2,2 \pm 0,02$
<i>Mobiluncus spp.</i>	$4,1 \pm 0,03^*$	$2,1 \pm 0,02$
<i>Candida spp.</i>	$4,4 \pm 0,04^*$	$2,1 \pm 0,02$
<i>Mycoplasma hominis</i>	$3,8 \pm 0,04$	$2,1 \pm 0,02$
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	$3,6 \pm 0,03^*$	$2,2 \pm 0,02$
Примітки: * - різниця достовірна відносно показників контролю, $p < 0,05$		

Частота виявлення ентеробактерій у пацієнток з ЦІН II на тлі ПВІ також була досить високою: серед ентеробактерій найбільшого рівня досягав висів *Escherichia coli* – у 68,3% пацієнток, що у 5,2 рази перевищувало даний показник у жінок контрольної групи (13,2%). Кількісні показники ентеробактерій коливались в межах $\lg 5,8$ КУО/мл – $\lg 5,2$ КУО/мл.

Слід зазначити, що нами виявлено достовірне превалюванні *Gardnerella vaginalis* у пацієнток основної групи порівняно з групою контролю – $\lg 5,8$ КУО/мл проти $\lg 2,2$ КУО/мл, а також значущі концентрації молікитів – *Mycoplasma hominis* в 1,8 рази ($\lg 3,8 \pm 0,04$ КУО/мл проти $\lg 2,1 \pm 0,02$ КУО/мл) та *Ureaplasma urealiticum* в 1,6 рази ($\lg 3,6 \pm 0,03$ КУО/мл проти $\lg 2,2 \pm 0,02$ КУО/мл) у пацієнток основної групи були вищими, ніж в групі контролю, відповідно. Відомо, що мікоплазми та уреоплазми у разі асоціації з ПВІ можуть значною мірою впливати на імунореактивність організму, за рахунок потужного супресивного впливу ВПЛ на стан імунної системи.

Таким чином, у структурі порушень біоценозу генітального тракту у жінок з ЦІН II на тлі ПВІ основну роль відігравали анаеробні мікроорганізми, в тому числі в асоціаціях з *Candida spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealiticum*. Бактеріальний вагіноз, діагностований у 65,0% пацієнток основної групи, значною мірою відображає дисбіотичні порушення в системі мікроекології піхви і є супутнім чинником ЦІН високого ступеня у зазначеного контингенту жінок перименопаузального віку. Визначення складу асоційованої вагінальної мікробіоти має принципове значення для розуміння патогенетичних аспектів, прогнозу перебігу неопластичних процесів ШМ та для вибору раціональних і безпечних методів терапії.

4.2.2. Результати генотипування папіломавірусної інфекції високого канцерогенного ризику у жінок з рецидивною ЦІН II

На наступному етапі нашого проспективного дослідження проведено визначення поширеності 19 висококанцерогенних типів ДНК ВПЛ (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82) у біоптатах з шийки матки пацієнток основної групи з рецидивною ЦІН, що виникла після деструктивних

методів лікування передракових станів ШМ.

При індикації ВПЛ у пацієток основної групи методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу (Real Time), істотно домінував генотип ВПЛ-16, діагностований у 26 (43,0%) жінок цієї групи. Решта генотипів розподілялась наступним чином: 33 – у 16 (26,6%); 31– у 11 (18,3%), 51 – у 11 (18,3%); 56 – у 7 (11,6%); 18 – у 5 (8,3%) пацієток основної групи. Частота поширення інших генотипів варіювала від 1,6% до 6,6% (табл.4.2.2.1).

Таблиця 4.2.2.1

Результати виявлення генотипів ВПЛ у пацієток з ЦІН II (абс., %)

Типи виявлених вірусів	Основна група (n=60)	
	Випадків 101	
	Абс.	%
16	26	43,3
18	5	8,3
26	1	1,6
31	11	18,3
33	16	26,6
35	3	5,0
39	3	5,0
45	2	3,3
51	11	18,3
52	3	5,0
53	3	5,0
56	7	11,6
58	2	3,3
59	2	3,3
66	1	1,6
68	2	3,3
69	1	1,6

73	1	1,6
82	1	1,6

Аналіз кратності інфікування ВПЛ ВКР (у відсотках до загальної кількості жінок основної групи) виявив, що моноінфікування виявлено у 17 (28,3%), мультиінфікування – у 43 (71,7%) жінок, відповідно. Серед жінок основної групи асоціацію двох висококанцерогенних генотипів (ВКГ) ВПЛ мали 29 (48,3 %), трьох – 10 (16,7%), чотирьох – 4 (6,7%) пацієнтки. Можна припустити, що інфікування декількома типами ВПЛ високого канцерогенного ризику сприяє персистувальному перебігу ПВІ та менш сприятливому прогнозу щодо терапії.

Аналіз кратності інфікування ВПЛ у пацієнток основної групи представлений у таблиці 4.2.2.2.

Таблиця 4.2.2.2.

Кратність інфікування ВПЛ у обстежених жінок з ЦІН II (абс., %)

Кратність інфікування	Основна група (n=60)	
	Абс.	%
Моноінфікування	17	28,3
Персистенція 2-х генотипів	29	48,3
Персистенція 3-х генотипів	10	16,7
Персистенція 4-х генотипів	4	6,7

Слід зазначити, що прогресування ВПЛ-асоційованої ЦІН може залежати від тривалості персистенції і типу ВПЛ, початкових ознак або рецидиву диспластичного процесу. У 13 (21,7%) обстежених жінок з рецидивом ЦІН II наявність позитивного ВПЛ статусу діагностовано від 6 місяців до трьох років після проведеного деструктивного лікування ШМ, у 14 (23,3%) – від 3 до 5 років. В більшості випадків – у 33 (55,0%) пацієнток цієї групи, ВПЛ інфікування виявлено протягом 5-10 років після оперативних методів лікування ШМ, що можна розцінювати як тривалу персистенцію ВПЛ або реінфекцію.

Проте, виходячи з отриманих результатів можна припустити, що кількість виявлених генотипів при моно-або множинному інфікуванні ВПЛ безпосередньо не відображає закономірностей розвитку цервікальних неоплазій ШМ – у всіх ВПЛ-позитивних пацієнток основної групи верифіковано рецидивну ЦІН ІІ незалежно від кратності інфікування, що потребує подальшого визначення цитоморфологічних характеристик диспластично зміненого багат шарового плоского епітелію ШМ.

При визначенні інфікування висококанцерогенними типами ВПЛ серед обстежених жінок найвищим цей показник був у пацієнток вікової категорії 45-50 років (64,1%), що пов'язано, насамперед, з низькою спонтанною елімінацією вірусу у жінок цієї вікової категорії, тривалим персистуванням ВПЛ на тлі хронічних рецидивуючих запальних урогенітальних процесів, при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ.

За результатами проспективного дослідження нами проаналізовано розподіл вірусного навантаження серед ВПЛ ВКР позитивних жінок з рецидивною ЦІН ШМ (табл. 4.2.2.3).

Таблиця 4.2.2.3.

Характеристика розподілу вірусного навантаження у пацієнток з ЦІН ІІ (абс., %)

Вірусне навантаження	Основна група (n=60)	
	Абс.	%
ДНК ВПЛ > 5 lg	7	11,7
ДНК ВПЛ 3-5 lg	15	25,0
ДНК ВПЛ < 3 lg	38	61,3

У респонденток основної групи вірусне навантаження вище порогу прогресії (понад 5 Lg копій ДНК ВПЛ на 100 тис. клітин) визначено у 7 (11,7%) пацієнток основної групи (9 випадків). Клінічно значущу концентрацію ДНК вірусу (3-5 Lg геномів ВПЛ на 100 тис. клітин людини) діагностовано у 15 (25,0%) пацієнток – (24 випадки), що в 2,7 рази частіше, ніж при визначенні вірусного навантаження вище порогу прогресії. Слід зазначити, що серед досліджуваного контингенту жінок з

ЦІН II, асоційованої з ВПЛ, превалювали пацієнтки з низькою кількістю копій ДНК ВПЛ (менше 3 Lg геномів ВПЛ на 100 тис. клітин людини) – 38 (61,3%) жінок– 68 випадків, що за кількістю випадків діагностовано у 2,8 рази частіше, ніж при клінічно значущому вірусному навантаженні, та у 7,6 рази частіше, ніж у пацієнток з кількістю копій ДНК ВПЛ >5 lg геномів ВПЛ на 100 тис. клітин людини – «порогу прогресії». Такий розподіл вірусного навантаження може свідчити про відсутність прямого зв'язку між активністю вірусного навантаження і ступенем рецидиву ЦІН, що обумовлено інтеграцією ДНК вірусу в хромосому епітеліоцита, коли вірус втрачає здатність до репродукції. (табл. 4.2.2.4).

Таблиця 4.2.2.4.

Розподіл вірусного навантаження ВПЛ у обстежених жінок (абс.)

Типи виявлених вірусів	Активність < 3 lg	Активність 3-5 lg	Активність >5 lg
16	18	5	3
18	4	1	0
26	1	0	0
31	8	1	2
33	10	4	2
35	3	0	0
39	2	1	0
45	1	1	0
51	8	2	1
52	2	1	0
53	2	1	0
56	3	3	1
58	1	1	0
59	1	1	0
66	0	1	-
68	1	1	0

69	1	0	0
73	1	0	0
82	1	0	0

Хронічний запальний процес може сприяти посиленню продукції неспецифічних антимікробних оксидів, які здатні пошкоджувати ДНК господаря, що ініціює розвиток диспластичних процесів ШМ. Слід зазначити, що в цьому випадку ВПЛ у поєднанні з вагінальним дисбіозом та цервіцитом слід вважати найбільш значущими факторами у реалізації неопроцесів шийки матки. Вагінальний дисбіоз на тлі ВПЛ може сприяти порушенню механізмів імунного захисту, що за наявності кофакторів канцерогенезу потенціює персистенцію ВПЛ. Особливого значення набуває проблема персистенції ВПЛ у поєднанні з БВ і вагінальним кандидозом. Доведено, що нітрозаміни, що продукуються в процесі життєдіяльності анаеробних мікроорганізмів, мають значний канцерогенний потенціал. У разі розвитку БВ в асоціації з вагінальним кандидозом підсилюється адгезія грибів роду *Candida spp.* до епітеліоцитів, в результаті чого накопичуються глікопротеїди, протеолітичні ферменти, ендотоксини, які завдяки своєму агресивному впливу здатні викликати патологічні зміни в ШМ.

4.2.3. Характеристика показників клітинного і гуморального імунітету у ВПЛ-позитивних пацієнток з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією

Розвиток вагінального дисбіозу на тлі ПВІ потенціює персистенцію ВПЛ, що негативно позначається на механізмах імунологічного захисту вагінальної екосистеми і відіграє істотну роль у розвитку патологічних процесів ШМ, зокрема ЦІН. Виходячі з вищезазначеного, завданням наступного етапу нашого дослідження став аналіз імунологічних показників у досліджуваного контингенту ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН II.

Аналіз імунологічної реактивності у пацієнток основної групи з рецидивною ЦІН II, асоційованою з ПВІ, виявив ознаки пригнічення імунної системи, переважно за рахунок клітинної ланки (табл. 4.2.3.1). Спостерігалось достовірне

зниження кількості лімфоцитів у пацієток основної групи у порівнянні з групою контролю, зокрема зменшення рівня CD3 клітин ($44,08 \pm 0,38$ проти $51,2 \pm 2,31$) та CD4-клітин ($33,2 \pm 0,29$ проти $40,02 \pm 2,35$), при достовірному збільшенні показників CD8 ($27,01 \pm 0,87$ проти $21,91 \pm 1,06$) ($p < 0,05$).

Порушення хелперної функції визначалось зниженням імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) – $1,82 \pm 0,52$ у пацієток основної групи проти $1,22 \pm 0,17$ у пацієток групи контролю ($p < 0,05$), за рахунок збільшення відсотку цитотоксичних лімфоцитів на тлі прогресивного зниження природних кілерів, що може спричинювати затяжну персистенцію і розвиток ускладнень захворювання.

Таблиця 4.2.3.1

Стан клітинного і гуморального імунітету у жінок з ЦІН II на тлі папіломавірусної інфекції ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=38)	Основна група (n=60)
CD3, %	$51,2 \pm 2,31$	$44,08 \pm 0,38^*$
CD4, %	$40,02 \pm 2,35$	$33,2 \pm 0,29^*$
CD8, %	$21,91 \pm 1,06$	$27,01 \pm 0,87^*$
CD72, %	$7,8 \pm 0,25$	$9,1 \pm 0,18^*$
CD4/ CD8	$1,82 \pm 0,52$	$1,22 \pm 0,17^*$
IgM, г/л	$2,23 \pm 0,19$	$3,66 \pm 0,24$
IgA, г/л	$1,98 \pm 0,1$	$1,16 \pm 0,08$
IgG, г/л	$9,51 \pm 0,78$	$14,9 \pm 0,89^*$
sIg A, мг/л	$46, 3 \pm 0,98$	$25,6 \pm 1,2^*$
Примітки: * - різниця достовірна з показниками контрольної групи ($p < 0,05$)		

За результатами обстеження, у жінок основної групи з рецидивною ЦІН II, асоційованою з ВПЛІ, спостерігалось напруження імунної системи, причому гуморальна ланка відреагувала зростанням концентрації IgM (табл. 4.2.3.2). Аналіз отриманих результатів засвідчив зниження в 1,7 рази концентрації IgA у цервікальному слизу пацієток основної групи, в той час як дослідження рівня IgG

у цервікальному слизу продемонструвало достовірне підвищення його концентрації у 1,6 рази, у порівнянні з пацієнтками контрольної групи ($p < 0,05$). Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що ВПЛ сприяє ушкодженню епітеліальних шарів ШМ та призводить до порушення функціональної здатності плазматичних клітин, які продукують slgA , що підтверджується зниженням рівня slgA у 1,8 разів.

Задля оцінювання локального імунітету визначали рівні альфа- та гамма-інтерферонів (ІФН- α та ІФН- γ) у цервікальному слизу. При порівняльному аналізі встановлено достовірне зниження рівнів ІФН- α у пацієток основної групи стосовно групи контролю в 1,6 рази ($51,43 \pm 3,1$ проти $82,3 \pm 4,36$ пг/мл) та підвищення показників ІФН- γ в 2,2 рази ($48,94 \pm 2,2$ проти $22,6 \pm 1,72$ пг/мл), відповідно до груп спостереження ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів в сироватці крові – (ФНП- α – в 5,6 рази, ІЛ- 1β – в 3,5 рази), у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Зростання концентрації ФНП- α в цервікальному слизу майже в 6 разів свідчить про тривалу локальну імуносупресію при інтеграційній формі ВПЛ, що можна вважати прогностичним критерієм тяжкості при епітеліальних ураженнях ШМ.

Таблиця 4.2.3.2.
Особливості інтерференового статусу обстежених жінок до лікування, (пг/мл)

Показник	ІФН- α	ІФН- λ	ІЛ- 1β	ФНП- α
Основна група (n=60)	$51,43 \pm 3,1^*$	$48,94 \pm 2,2^*$	$79,4 \pm 3,7^*$	$64,3 \pm 1,4^*$
Контрольна група (n=38)	$82,3 \pm 4,36$	$22,6 \pm 1,72$	$22,2 \pm 0,18$	$11,3 \pm 0,06$
Примітка: * - відмінності достовірні відносно показників контрольної групи, ($p < 0,05$)				

Таким чином, отримані результати дозволяють припустити, що у разі асоціації ПВІ і умовно-патогенної флори з вагінальним дисбіозом у жінок з ЦІН II, істотну роль у розвитку патологічного процесу відіграють особливості дисбалансу локального імунітету, зокрема недостатність системи інтерферогенезу.

Наявність тривалого періоду гіпореактивності, про що свідчать зниження захисних властивостей цервікального слизу та епітелію ШМ, може сприяти персистенції інфекційних процесів та рецидиву ЦІН. Вище зазначене диктує необхідність розробки ефективних і безпечних методів імунокорекції при неопластичних процесах ШМ для покращення результатів оперативного лікування, оптимізації післяопераційної реабілітації та попередження рецидивів захворювання.

4.3 Оцінка цитологічних та кольпоскопічних показників при рецидивній цервікальній інтраепітеліальній неоплазії у жінок перименопаузального віку.

Цитологічне дослідження шляхом рідинної цитології зразків з екто- та ендоцервіксу проведене у 98 (100%) жінок перименопаузального віку, залучених у проспективне дослідження, через три місяці після патогенетичної санації (згідно чинних протоколів і настанов).

В результаті проведення рідинної цитології у всіх ВПЛ-інфікованих пацієнток визначено цитологічні ознаки ЦІН високого ступеня (HSIL, CIN II), що обумовлено цитопатогенною дією вірусу. У 38 (100%) жінок контрольної групи встановлено цитологічний тип мазку NILM (табл. 4.3.1).

Таблиця 4.3.1

Результати цитологічного дослідження епітелію шийки матки у обстежених жінок перименопаузального віку (абс., %)

Клінічні групи	Цитологічний показник			
	NILM	ASCUS	LSIL	HSIL
Основна група (n=60)	-	-	-	60 (100)
Контрольна група (n=38)	38(100)	-	-	-

При проведенні «традиційної» цитології у пацієнток основної групи в клітинах багатошарового епітелію визначались дегенеративні зміни, притаманні ознакам хронічного запалення у вигляді клітинної проліферації, пара-і дискератозу, з великою кількістю лімфоцитів та нейтрофільних лейкоцитів. У третини пацієнток цієї групи визначались збільшені в розмірах дво-або багатоядерні клітини епітелію з нерівномірним розподілом хроматину і вакуолізацією цитоплазми, що є ознаками

псевдодискаріозу, характерного для запальної регенераторної реакції на відміну від справжнього дискаріозу і атипії. Цей факт перешкоджав компетентній інтерпретації цитологічних результатів і диференціації між запальними змінами та ЦІН.

З огляду на вище зазначене, нами обрана методика рідинної цитології, застосування якої виключає труднощі в інтерпретації цитологічної картини між змінами регенераторного або запального характеру та ЦІН за рахунок отримання тонкого репрезентативного препарату з незначущою кількістю або відсутністю бактеріальної флори, слизу та клітин запальної інфільтрації.

У жінок основної групи виявлені цитологічні ознаки, обумовлені патогенним впливом вірусу. Дистрофічні зміни клітин епітелію ШМ проявлялись у вигляді каріолізису, каріопікнозу, оголеністю ядер, койлоцитарною атипією. Койлоцити в отриманих мазках епітелію ШМ були представлені клітинами поверхневого та проміжного шарів багатошарового плоского епітелію, які розташовувались поодинокі або утворювали невеликі конгломерати. У збільшених за розмірами гіперхромних ядрах койлоцитів визначався дещо «розпливчастий» з нерівномірним поліхромним забарвленням хроматин, обмежений чіткою ядерною мембраною, з наявністю перинуклеарних просвітлень. «Перинуклеарне гало» - просвітлення навколо ядра койлоцитів виникає в результаті часткового некрозу цитоплазми внаслідок цитопатогенної дії ВПЛ. Ядерно-цитоплазматичне відношення було зміщене на користь ядра, причому ядра зміщувались до периферії клітин, визначались багатоядерні симпласти клітин плоского епітелію, двоядерні клітини з вакуолізацією ядер, що є характерним для вірусного інфікування і пов'язано з процесами порушення водного та енергетичного обміну.

Кератиноцити – епітеліальні клітини з різним ступенем зроговіння (паракератозом), виявлені у 31,7% пацієнток основної групи. Крім клітин з гіперхромними ядрами, зустрічались клітини з великими оптично «порожніми» світлими ядрами, виявлені у 18,3% пацієнток основної групи.

Діагностовані в результаті проведених цитологічних досліджень атипові зміни клітин плоского епітелію шийки матки, що виникли після оперативного

лікування цервікальних неоплазій, свідчать, що персистенція і висока онкогенна активність ВПЛ сприяє рецидиву передпухлинної трансформації епітелію ШМ.

Виходячи з отриманих нами результатів щодо визначення кратності інфікування ВПЛ, можна відзначити, що кількість типів ВПЛ у разі мультиінфікування не відображає клініко-морфологічних закономірностей патології ШМ при ПВІ.

Метою проведення оцінки морфологічних особливостей епітеліоцитів ШМ було визначення залежності кількості клітин з морфологічними змінами від ступеню вірусного навантаження. Нами проведено оцінку морфологічних змін клітин плоского епітелію ШМ у пацієнток основної групи в залежності від ступеня вірусного навантаження, визначеного в логарифмах (Lg) копій вірусної ДНК на 10^5 клітин людини: менше 3 Lg що інтерпретувалось як клінічно малозначуще (n=38), клінічно значуще вірусне навантаження від 3 до 5 Lg на 10^5 клітин (n=15) та вище 5 Lg на 10^5 , що трактувалось як «поріг прогресії» (n=7) (табл. 4.3.2). Койлоцитоз у міру зростання вірусного навантаження, у порівнянні з показниками при вірусному навантаженні менше 3 Lg на 10^5 клітин, (від менше 3 Lg на 10^5 клітин до 3- 5 Lg на 10^5 та до > 5 Lg на 10^5 клітин) збільшувався в 1,4 та в 2,4 рази, відповідно; дискаріоз – в 2,2 та в 3,4 рази, відповідно; макронуклеоз – в 2,5 та в 4,1 рази, відповідно; двоядерність – в 4,2 та в 7,2 рази, відповідно; багатоядерність – в 3, 8 та в 8,1 рази, відповідно; паракератоз – в 1,4 та в 3,0 рази, відповідно; вакуолізація ядер – в 5,9 та майже в 9,0 рази, цитоплазми – в 3,0 та в 4,3 рази, відповідно, (p < 0,05).

Таблиця 4.3.2

Показники морфологічних змін клітин епітелію ШМ у жінок з ЦІН II залежно від ступеню вірусного навантаження ВПЛ (абс, %)

Показники	Вірусне навантаження		
	ДНК ВПЛ < 3 lg (n=38)	ДНК ВПЛ 3-5 lg (n=15)	ДНК ВПЛ >5 lg (n=7)
Койлоцитоз	9(23,7)	5(33,3)*	4(57,1)*^

Дискаріоз	8(21,1)	7(46,7)*	5(71,4)*^
Макронуклеоз	4(10,5)	4(26,7)*	3(42,9)*^
Двоядерність	3(7,9)	5(33,3)*	4(57,1)*^
Багатоядерність	2(5,3)	3(20,0)*	3(42,9)*^
Паракератоз	9(23,7)	5(33,3)*	5(71,4)*^
Вакуолізація: ядро цитоплазма	3(7,9)	7(46,7)*	5(71,4)*^
	5(13,2)	6(40,0)*	4(57,1)*^
Примітки: *- різниця достовірна відносно показників ДНК ВПЛ < 3 lg, (p<0,05);^ - різниця достовірна відносно показників ДНК ВПЛ 3-5 lg, (p<0,05)			

Аналіз проведених досліджень доводить, що кількість морфологічно змінених клітин збільшувалась залежно від ступеню вірусного навантаження та виразність морфологічних змін епітеліоцитів ШМ визначалась у пацієнток основної групи зі значною кількістю вірусних частин в пробі (вище 5 Lg на 10⁵). Таким чином, тривала персистенція ВПЛ і високе вірусне навантаження можуть сприяти виникненню рецидиву ЦІН після деструктивних методів лікування ЦІН у жінок перименопаузального віку.

Кольпоскопічне дослідження пацієнткам основної і контрольної груп проводили за стандартною методикою з інтерпретацією кольпоскопічних картин згідно Міжнародній класифікації кольпоскопічних термінів (IFCPC) (Бразилія, 2011).

При проведенні кольпоскопічного дослідження АКК були виявлені у всіх пацієнток основної групи. Під час розширеної кольпоскопії оцінювали величину і колір, стан поверхні, характер епітеліального покриву піхвової частини ШМ, характер стику багат шарового і циліндричного епітеліїв, особливості судинного малюнку. У пацієнток контрольної групи патологічних кольпоскопічних змін епітелію ШМ не виявлено (табл.4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Характеристика кольпоскопічних ознак у обстежених пацієнток з

рецидивною ЦІН II (абс., %)

Кольпоскопічні ознаки		Основна група (n=60)	
		Абс.	%
Зона трансформації 1 типу		7	11,7
Зона трансформації 2 типу		17	28,3
Зона трансформації 3 типу		33	55,0
Аномальні кольпоскопічні картини I ступеня	Тонкий оцтово-білий епітелій	5	8,3
	Ніжна мозаїка	3	5,0
	Ніжна пунктація	4	6,7
Аномальні кольпоскопічні картини II ступеня	Щільний оцтово-білий епітелій	26	43,3
	Груба мозаїка	10	16,7
	Груба пунктація	12	20,0
Неспецифічні ознаки	Йод-негативний епітелій	43	71,7
	Лейкоплакія	11	18,3
Підозра на інвазію	Атипові судини	8	13,3
Інші кольпоскопічні картини	Ознаки запалення	8	13,3
Наслідки проведеного лікування	Деформації, рубці	17	28,3

В обстежених пацієнток з рецидивною ЦІН II, асоційованою з ВПЛ, під час кольпоскопії зона трансформації 1 типу (стик багатошарового плоского та циліндричного епітелію повністю візуалізується) спостерігалась лише у 11,0% пацієнток основної групи. Зону трансформації 2 типу з частковою візуалізацією стику багатошарового та циліндричного епітелію ШМ діагностовано в 2,4 рази частіше, ніж зону 1 типу – у 28,3% випадків. У разі виявлення 3 типу зони трансформації, яка визначалась в 4,7 рази частіше ніж зона 1 типу та у 1,9 рази частіше, ніж зона трансформації 2 типу, що становило 55,0% випадків, стик

багатошарового плоского та циліндричного епітелію фактично не візуалізувався (табл.4.3.3).

АКК 1 ступеня діагностовані у 17 (28,3%) обстежених пацієнток з ЦІН ІІ, проти 43 (71,7%) жінок цієї групи, у яких виявлено АКК 2 ступеня, що у 2,5 рази перевищувало кількість жінок з АКК 1 ступеня ($p<0,05$).

Оцтово-білий епітелій (ОБЕ) зі зміненою структурою ядер і ядерно-цитоплазматичних співвідношень на користь ядра визначався під дією оцтової кислоти у 51,6% обстежених пацієнток. Слід зазначити, що щільний ОБЕ виявлявся в 5 разів частіше, ніж ніжний, з відповідною кореляцією швидкості і ступеня побіління.

Кольпоскопічна картина мозаїки (М) характеризувалась наявністю полігональних осередків, відмежованих рожевими і червоними лініями з ознаками бугристості на тлі блілого ОБЕ за рахунок розгалуження стромальних папул з судинними компонентами всередині в 21,7% випадків, з превалюванням в 3,3 рази грубої М проти ніжної – 16,7% та 5,0%, відповідно, що має місце при ЦІН ІІ ($p<0,05$).

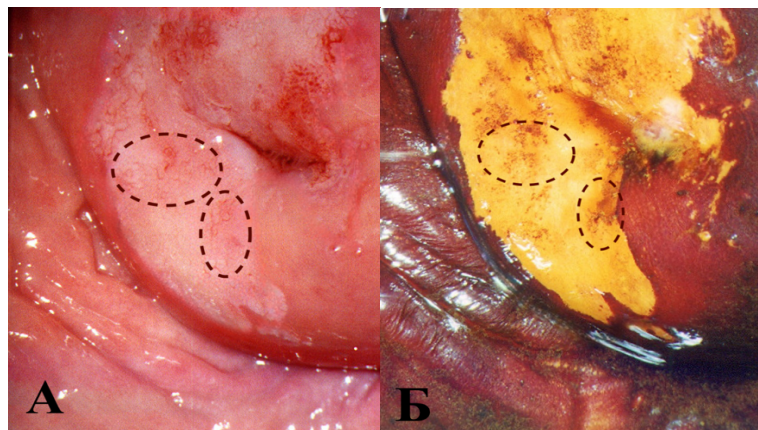


Рис. 4.3.1. Пацієнтка Н., 43 р., ЦІН ІІ. Ділянки мозаїки на тлі щільного оцтово-білого епітелію (А) та йод-негативного епітелію (Б). Кольпофото (збільшення $10\pm0,5$ крат).

Пунктуацію (П) – наявність множинних червоних крапок на ділянках епітелію – виявлено в 16 (26,7%) пацієнток. Прояви грубої П з нерівномірно розташованими великими рельєфними крапками свідчили про виражений ступінь

ураження і виявлялись в 3 рази частіше, ніж картина ніжної П – 4 (6,7%) проти 12 (20,0%), відповідно ($p < 0,05$).

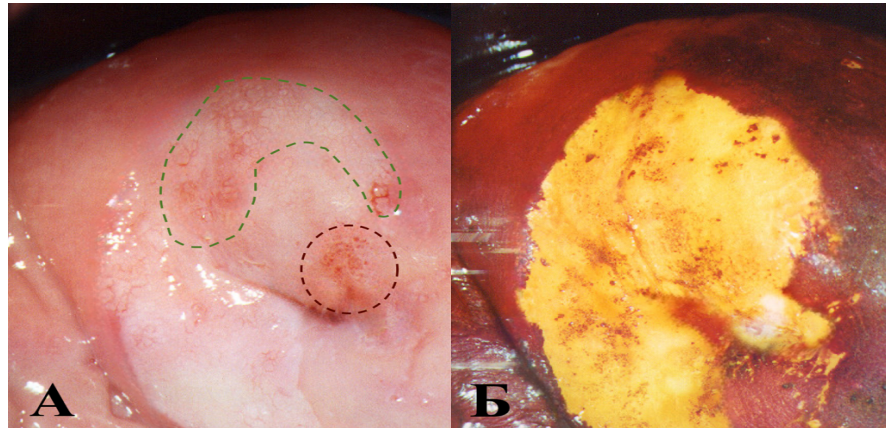


Рис. 4.3.2. Пацієнтка А., 48 р., ЦН П. А - ділянки мозаїки (зелена пунктирна лінія) та пунктуації (темно-коричнева пунктирна лінія) на тлі щільного оцтово-білого епітелію. Б - ділянки мозаїки та пунктуації та тлі йод-негативного епітелію. Кольпофото (збільшення $10 \pm 0,5$ крат).

Йоднегативні ділянки багат шарового плоского епітелію різних конфігурацій після нанесення розчину Люголя спостерігались у 43 (71,7%) пацієнток. Негативна проба Шиллера (відсутність фарбування у темно-коричневий колір розчином Люголя клітин багат шарового епітелію ШМ за рахунок різкого зниження або відсутності глікогену в епітеліоцитах) може відображати ознаки інтраепітеліального ураження, незрілої метаплазії, а також генітоуринарні прояви в багат шаровому епітелії при гіпоестрогенії в перименопаузі, що потребує диференційованого підходу в оцінці результатів дослідження. Наявність звивистих хаотично розташованих судин зі зміненою у вигляді «штопора» або «коми» форми, які не реагують на розчин 3% оцтової кислоти, діагностовано при проведенні розширеної кольпоскопії у 8 (13,3%) обстежених жінок.



Рис. 4.3.3. Пацієнтка С., ЦІН II. Стан після ДЕК у 2015 році

Виявлена судинна атипія є відображенням виражених інтраепітеліальних уражень шийки матки з тенденцією до малігнезації, що вимагає активної тактики ведення пацієнток. У 11 (18,3%) виявлено ознаки лейкоплакії у вигляді крапчастого нашарування потовщеного і зроговілого плоского багатошарового епітелію шийки матки. Варто зазначити, що у 8 (13,3%) пацієнток з ВПЛ, навіть після проведеної патогенетично обґрунтованої санації, спостерігались ознаки хронічного екзоцервіциту з нейтрофільно-лімфоцитарною інфільтрацією, наявністю клітин з дегенеративними змінами, що пояснює неоднозначність оцінки при диференціюванні змін епітелію характерних/або не характерних для ВПЛ.

Посттравматичні зміни шийки матки (деформації зовнішнього вічка, ектропіону за рахунок старих розривів та рубців), що потенційно можуть бути підґрунтям та створювати передумови для розвитку патології ШМ, діагностовано у 28,3% пацієнток основної групи. Слід зазначити, що у 3,3% жінок визначено наявність неадекватної кольпоскопічної картини.



Рис. 4.3.2. Пацієнтка Н., СІН II. Стан після ДЕК у 2018 році.

При визначенні кольпокопічного індексу в модифікації Reid (RCI) враховували такі кольпоскопічні ознаки як характер поверхневого контуру ШМ, товщину епітеліального покриву, наявність змін судинного малюнку та результати оцтової та йодної проб. Значення RCI в 3-4 бали свідчить на користь наявності у 57 (95,0%) обстежених жінок з ВПЛ рецидиву ЦІН II. У 1 (1,7%) пацієнтки RCI в 2 бали вказували на ймовірність ЦІН I, проте, у 2 (3,3%) пацієнток з ВПЛ за зазначеними характеристиками RCI становив 5 балів, що передбачало можливість

розвитку ЦІН ІІІ. Неоднозначне трактування кольпоскопічної картини у даного контингенту жінок зумовлено відсутністю чіткої візуалізації зони стику багатошарового плоского та циліндричного шийкового епітеліїв внаслідок вікових змін, що відбуваються в перименопаузі або за рахунок попередніх деструктивних методів лікування патологічних станів шийки матки.

Таблиця 4.3.4

Кількісний аналіз результатів кольпоскопічного дослідження за модифікованим RCI у пацієнток з ВПЛ (абс., %)

Бали	Основна група обстежених (n=60)	
0-2	2	3,3*
3-4	57	95*
5	1	1,7*
Примітка : * - різниця між показниками достовірна $p < 0,05$		

Якісний аналіз кольпоскопічної картини за системою М. Corppleson вказує, що у 96,7% пацієнток з ВПЛ спостерігались виражені кольпоскопічні ознаки – груба пунктація та мозаїка, непрозорий оцетово-білий епітелій, зміни розмірів та нерівномірність розташування судин. Тільки у 3,3% виявлено незначні кольпоскопічні ознаки – відсутність атипових судин, напівпрозорий з нечіткими межами оцетово-білий епітелій.

Таблиця 4.3.5

Характеристика результатів кольпоскопічного дослідження за системою М. Corppleson у пацієнток перименопаузального віку з ВПЛ (абс., %)

Ознака	Основна група обстежених (n=60)	
Незначні	2	3,3*
Виражені	58	96,7*
Примітка * - різниця між показниками достовірна при $p < 0,05$		

Результати проведених досліджень свідчать про високу інформативність розширеної кольпоскопії в діагностиці цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у пацієнток перименопаузального віку. Застосування метода розширеної кольпоскопії дозволило не тільки уточнити і систематизувати дані цитологічного дослідження, але й отримати біопсійний матеріал з найбільш уражених ділянок ШМ для подальшого обстеження жінок з рецидивною ЦІН, асоційованою з ПВІ.

4.4. Імуногістохімічні особливості та електрокінетична активність клітин епітелію шийки матки у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією

4.4.1. Імуногістохімічні та гістологічні особливості епітелію шийки матки у пацієнток досліджуваних груп

Матеріалом для імуногістохімічних досліджень слугували фрагменти ШМ, отримані під час діагностичних біопсій у 60 жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН ІІ, асоційованою з ВПЛ ВКР, на парафінових зрізах тканини ШМ за загальноприйнятою методикою. «Нормативні» значення досліджуваних показників були встановлені під час обстеження 9 (23,7%) пацієнток контрольної групи, у яких при гістологічному дослідженні біоптату ШМ не виявлено ЦІН, але при кольпоскопічному дослідженні у 5 (13,2%) з них були виявлені йоднегативні зони в ділянці піхвової частини ШМ, у 4 (10,5%) – помірні ознаки цервіциту. В процесі комплексного обстеження у цих осіб були виключені гострі, хронічні та рецидивуючі захворювання статеві та інших систем організму. Таким чином, у 9 практично здорових жінок контрольної групи проведено патогістологічне та морфометричне вивчення структурних компонентів біоптату з зони трансформації ШМ, маркерів проліферації з проведенням імуногістохімічного аналізу.

Імуногістохімічне визначення капсидного білка L1 проведено у 60 пацієнток основної групи з рецидивною після оперативного лікування ШМ ЦІН ІІ, асоційованої з ВПЛ ВКР. У 56 (93,3%) жінок основної групи отримано негативний результат визначення експресії капсидного білка L1 ВПЛ, що свідчить про ризик посилення проліферативного процесу в багат шаровому епітелії ШМ з

ймовірністю розвитку ЦІН ІІ і злоякісної трансформації. Експресія капсидного білка L1 у 4 (6,7%) пацієнток основної групи з ЦІН ІІ вимагала подальшого імуногістохімічного дослідження.

Так, у незміненому епітелії ШМ у жінок контрольної групи визначався дуже низький рівень експресії маркеру Ki-67 – 0-1 балів, з індексом проліферації ($2,65 \pm 0,19\%$). У разі цитологічного заключення ІІ типу (запальний тип) спостерігалась слабо позитивна вогнищева експресія проліферативного антигену Ki-67, що становило 1 бал за розповсюдженістю реакції (менше 10% позитивно забарвлених клітин) та 1 бал (слабке забарвлення) за інтенсивністю реакції, індекс проліферації (ІП) становив ($5,4 \pm 3,1\%$). Таким чином, результати проведеного дослідження доводять, що у пацієнток контрольної групи у незміненому епітелії експресія Ki 67 визначалась виключно у парабазальному шарі багатошарового плоского епітелію.

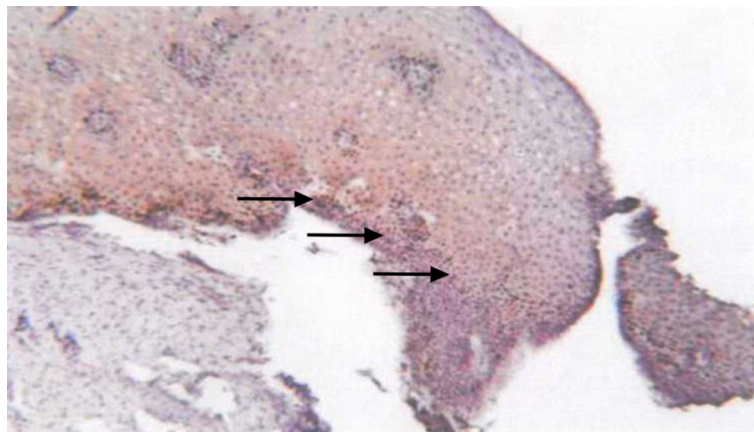


Рис. 4.4.1.1. Позитивна експресія Ki-67 в ядрах епітеліоцитів багатошарового плоского епітелію при ЦІН ІІ. Стрептавідин-біотиновий імунопероксидазний метод, забарвлення гематоксиліном.

При дослідженні експресії антигену Ki-67 у 43 (71,7%) ВПЛ-позитивних пацієнток з ЦІН ІІ спостерігалось збільшення числа Ki-67-позитивних ядер у різних шарах багатошарового плоского епітелію, зокрема в клітинах проміжного і поверхневого шарів епітеліального пласта. Помірний рівень проліферативної активності виявлявся майже в 4 рази частіше, ніж у разі слабо позитивної реакції. Експресія антигену Ki-67-позитивних ядер становила 2 бали, ІП в середньому ($29 \pm 1,9\%$). Слід зазначити, що у 6 (10,0 %) пацієнток основної групи з ЦІН ІІ

ступінь експресії Ki-67 в клітинах проміжного шару епітелію становив 2-3 бали, ІІІ ($38,5 \pm 3,2\%$), що свідчить про високу проліферативну активність клітин епітелію ектоцервіксу у жінок цієї групи у порівнянні з пацієнтками групи контролю ($p < 0,05$). Помірний і високий рівень проліферативної активності у разі персистенції ПВІ у жінок перименопаузального віку з рецидивом ЦІН ІІ після оперативного лікування, свідчить про високий рівень ризику пухлинної трансформації епітелію шийки матки (табл. 4.4.1.1).

Таблиця 4.4.1.1.1

Рівень експресії Ki-67 ектоцервіксом при рецидиві ЦІН ІІ у ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку (абс., %)

Групи дослідження	Рівень експресії Ki-67		
	<10%	10-50%	>50%
ЦІН ІІ (n=60)	11(18,3)*	43 (71,7)*	6 (10,0)*
Контрольна(n=9)	9 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Примітка:* різниця достовірна з показниками контрольної групи ($p < 0,05$)			

При імуногістохімічному дослідженні біоптатів ШІМ із застосуванням мишачих антитіл до Ki- 67 у пацієнток основної групи з ЦІН ІІ патологічні зміни розповсюджувались майже на половину товщи епітеліального пласта і характеризувались коричневим забарвленням ядер різного ступеня інтенсивності. У всіх випадках відзначено зміни вертикальної анізоморфності і стратифікації нижніх шарів багатошарового плоского епітелію за рахунок тотальної базально-клітинної гіперактивності, з зсувом ядерно-цитоплазматичного відношення в бік ядра. Більшість гіперплазованих клітин були гіперхромними, зі збільшеними ядрами полігональної форми. При імуногістохімічному забарвленні біоптатів ШІМ пацієнток з ЦІН ІІ визначалось збільшення числа Ki 67-позитивних ядер у різних шарах епітелію, з переважною локалізацією в центральних ділянках покривного епітелію.

При визначенні проліферативної активності нами встановлено, що показники

індексу проліферації (ПІ) епітелію ШМ у пацієток основної групи достовірно перевищують відповідні значення в контрольній групі. Високий та помірний рівні проліферативної активності є високоспецифічним індикатором розвитку ЦІН, зокрема ЦІН ІІ, та специфічним тестом для визначення ВПЛ ВКР.

Аналіз експресії Ki- 67 щодо вірусного навантаження показав, що у разі ЦІН ІІ високий рівень експресії Ki-67 визначається при будь-якому вірусному навантаженні, зокрема його визначено при клінічно не значимому вірусному навантаженні (<3 копій Lg ВПЛ / 10^5).

В результаті проведеного імуногістохімічного дослідження експресії онкопротеїну p16^{INK4a} виявлено, що експресія цього маркера у разі незміненого багатошарового епітелію ШМ не визначалась, на відміну від пацієток основної групи з ЦІН ІІ.

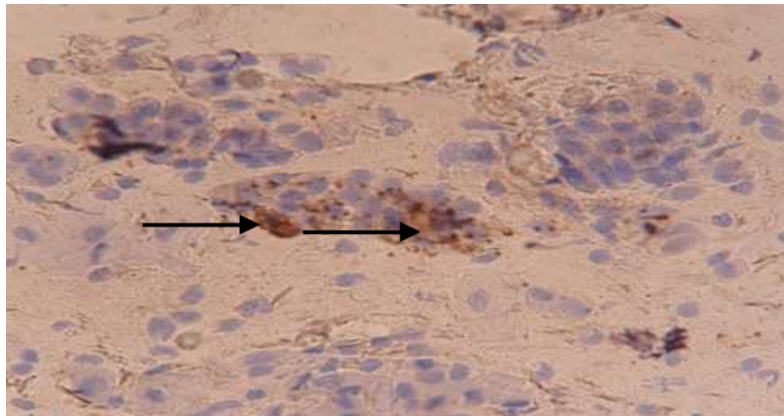


Рис. 4.4.1.2. Імуногістохімічне дослідження мазку з цервікального каналу шийки матки пацієнтки 47 років з ВПЛ високого онкогенного ризику, ЦІН ІІ. Позитивна вогнищева експресія (до 2 балів) p16^{INK4A} в клітинах багатошарового плоского епітелію. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії антигену до p16. Мікрофотографія. Ок.10. Обх40.

Показники рівня експресії p16^{INK4A} у обстежених пацієток від типу реакції представлені в таблиці 4.4.1.2.

Таблиця 4.4.1.2

Рівень експресії p16^{INK4A} у обстежених пацієток в залежності від типу реакції (абс., %)

Групи обстеження	Експресія p16 ^{INK4A}
------------------	--------------------------------

	Негативна <5%	Фокальна <80%	Дифузна >80%
Контрольна	9 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Основна	5 (8,3)*	22 (36,6)*	33 (55,0)*
Примітка : різниця достовірна з показниками контрольної групи (p <0,05)			

Оскільки субклітинна локалізація барвника при визначенні значно змінюється, ми вважали позитивним кожен випадок, при якому спостерігалась змішана позитивна реакція – визначалось забарвлення або в цитоплазмі, або в ядрах і в цитоплазмі, хоча переважало цитоплазматичне забарвлення майже в усіх клітинах парабазального і базального шарів. Слід зазначити, що у пацієток з ЦІН II нами відзначено збільшення площі і інтенсивності імунозабарвлення p16^{INK4A} з переважанням цитоплазматичного забарвлення практично у всіх клітинах базального і парабазального шарів. У пацієток основної групи з ЦІН II з дифузним типом (тип III) експресії нами виявлено всі варіанти забарвлення, проте дифузна реакція більш вираженою, ніж у разі фокального типу (тип II) на 15,1%, а з негативним типом експресії (тип I) – в 4,4 рази. У разі дифузного типу експресії нами виявлено переважно помірну реакцію в клітинах двох третин базального і парабазального шарів епітелію ШМ; висока позитивна реакція спостерігалась у майже 20,0% клітин епітелію. При фокальному типі забарвлення кількість p16^{INK4A} позитивних клітин коливалась від 30,0 % до 60,0%, останні визначались тільки у базальному епітеліальному шарі. При цьому помірна інтенсивність реакції спостерігалась у 46,0% випадків та зі слабкою до 20,0%. Нами встановлено прямий зв'язок рівня експресії p16^{INK4A} з наявністю ВПЛ ВКР. Негативну реакцію з p16^{INK4A} при ВПЛ ВКР виявлено в 8,3% випадків, в той час як фокальну і дифузну в 4,4 та в 6,6 рази частіше, ніж негативну, що становило 36,7% та 55,0%, відповідно (табл.4.4.1.3).

Таблиця 4.4.1.3

Рівень експресії p16^{INK4A} у пацієток обстежуваних пацієток в залежності від вірусного навантаження, абс.(%)

Вірусне навантаження	Експресія p16 ^{INK4A}		
	Негативна тип I <5%	Фокальна тип II <80%	Дифузна тип III >80%
ДНК ВПЛ < 3 lg	4 (6,7) ^{b,c}	15(25,0) ^{a,b,c}	19(31,7) ^{a,b,c}
ДНК ВПЛ 3-5 lg	1 (1,7) ^{ac}	5 (8,3) ^{b,c}	9 (15,0) ^{a,b,c}
ДНК ВПЛ >5 lg	0 (0,0) ^a	2(3,3) ^{a,c}	5 (8,3) ^{b,c}
Примітка: ^a – різниця достовірна з типом I при ДНК ВПЛ < 3 lg (p <0,05); ^b – різниця достовірна з типом I при ДНК ВПЛ 3- 5 lg (p <0,05); ^c – різниця достовірна з типом I при ДНК ВПЛ >5 lg (p <0,05)			

Нами відмічені особливості експресії p16^{INK4A} - варіанти фокального та дифузного типів експресії визначались у більшості пацієнток з ЦІН II при будь-якому вірусному навантаженні у порівнянні з негативним типом експресії. Так, при вірусному навантаженні менше клінічно значущого (<3 копій lg ВПЛ /10⁵ клітин) фокальний тип зустрічався майже в 3,8 рази, а дифузний варіант в 4,8 рази частіше, ніж при негативному типі експресії p16^{INK4A}. У разі клінічно значущої вірусної активності (3-5 lg ВПЛ /10⁵ клітин) показники фокального варіанту експресії p16^{INK4A} в 5 разів перевищували аналогічні показники при негативному варіанті експресії та в 15 разів – у разі дифузного типу. При вірусному навантаженні >5 lg ВПЛ/10⁵ клітин визначались лише фокальний та дифузний варіанти експресії p16^{INK4A}, причому дифузний тип діагностовано в 2,5 рази частіше, ніж фокальний, у 5 (8,3%) проти 2 (3,3%) пацієнток з ЦІН II, відповідно.

Таким чином, аналіз результатів визначення експресії p16 свідчить про високу інформативність даного маркера у виявленні неопластичної трансформації багатошарового плоского епітелію ШМ високого онкогенного ризику у візуально незміненому епітелії, а імуногістохімічна реакція з Ki-67 визначає активність проліферації клітин епітеліального шару і стадію диспластичного процесу.

Експресія імуногістохімічних маркерів Ki-67 та p16 – >5% відповідає прогресивному імунофенотипу перебігу ЦІН II, що має несприятливий прогноз щодо тривалої персистенції ВПЛ з тенденцією до канцерогенезу, і потребує

комплексного лікування з обов'язковим застосуванням ексцизійних методів лікування незалежно від ступеня тяжкості ЦН. Це має принципове значення для вибору оптимального методу оперативного лікування і профілактики рецидивів ЦН високого канцерогенного ризику у ВПЛ – позитивних жінок перименопаузального віку.

Морфологічні особливості шийки матки у жінок з рецидивною ЦН II

Для порівняння морфологічних характеристик тканини ШМ у пацієток основної групи з ЦН II, варіанти нормативних показників нами були визначені під час обстеження 9 жінок контрольної групи, у яких при клініко-морфологічному дослідженні не виявлено патології ШМ. При проведенні мікроскопії гістологічних зрізів, забарвлених гематоксілін-еозином, визначались капіляри, які розташовувались безпосередньо під багатошаровим епітелієм, мали звивисту структуру і різний діаметр.

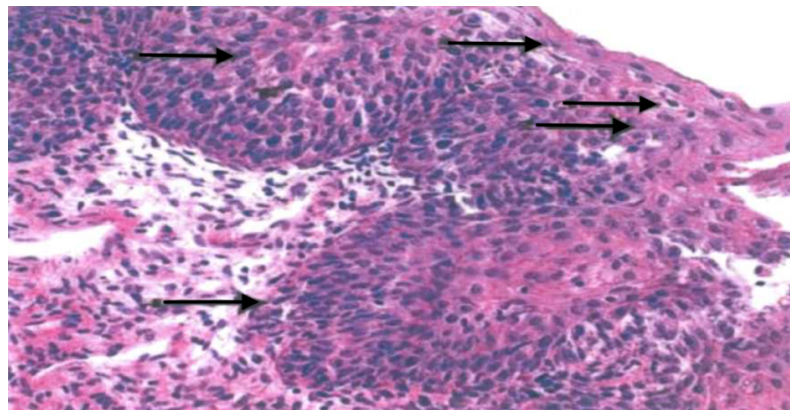


Рис. 4.4.1.3. Мікроскопічне дослідження гістологічних зрізів шийки матки пацієтки з ЦН II. Проліферація базалоїдних клітин розповсюджується на 2/3 епітеліального прошарку. Помірний клітинний поліморфізм. Койлоцитоз у верхніх прошарках епітелію. Акантоз. Паракератоз. Звивисті капіляри різного діаметру безпосередньо під багатошаровим епітелієм. Забарвлення гематоксіліном та еозином, х 400.

Венули і особливо артеріоли визначались більш віддалено від епітелію. Стінка в артеріолах мала тришарову будову – інтиму з базальною мембраною та ендотелієм, гладенько-м'язовий шар та зовнішню оболонку з еластичними і колагеновими волокнами. Венули, зазвичай, мали більший діаметр, ніж капіляри –

до 30 мкм. Слід зазначити, що у стромальних компонентах судини не визначались, клітини були представлені фіброцитами, плазмоцитами та незначною кількістю лімфоцитів та лейкоцитів. При оцінці морфологічних характеристик тканини ШМ у пацієнток основної групи з ЦН II визначались зміни в структурі судин, особливо в колагеновому каркасі венул і артеріол, що відображалось ознаками набухання та фрагментації, нерівномірним забарвленням. У стромальних компонентах виявлялись капіляри, які доходили до багатошарового плоского епітелію, в нижній третині епітеліального шару діагностувались порушення вертикальної анізоморфності та стратифікації за рахунок тотальної базально-клітинної гіперактивності з гіперхромністю ядер, при збереженні нормальної структури епітеліоцитів та полярності розташування епітеліоцитів проміжного та поверхневого шарів багатошарового плоского епітелію.

4.4.2. Характеристика електрокінетичної активності клітин плоского епітелію шийки матки

Наукові дослідження свідчать, що електрокінетичні властивості та структура хроматину ядер плоского багатошарового епітелію ШМ як і букального епітелію пов'язані не тільки з функціональною активністю цих клітин, але і з віком людини. Максимальний вміст електронегативних ядер у плоскому епітелії здорової людини, який становить 60–70%, спостерігається у віковому інтервалі 25–30 років з поступовим зниженням після 45 років. Існують дані про зміну функціональної активності епітеліоцитів під впливом дії певних факторів, у тому числі при наявності в організмі людини патологічних процесів.

З метою оптимізації діагностики та вивчення ступеня ураження і функціональної спроможності епітеліальних клітин у ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку при рецидивній ЦН в умовах порушеного мікробіоценозу піхви, визначалась електрокінетична активності клітин плоского епітелію ШМ.

Визначено, що ядра клітин плоского епітелію ШМ, що негативно заряджені, рухались всередині цитоплазми завжди в напрямку до аноду, рухомі плазмолемми

рухались у протилежному напрямку - до катоду, що свідчило про позитивний сумарний заряд на поверхні рухомих плазмолем клітин плоского епітелію.

У разі зниження числа клітин з біокинетикою нижче 37,2%, амплітуди коливань ядер нижче 3,0 мкм, коливань цитолемі нижче 2,6 мкм діагностували порушення електрокінетичних властивостей клітин плоского епітелію ШМ.

Даний метод дозволяє розраховувати та зчитувати інформацію клітинного метаболізму в умовах, що рецидивує, шляхом розрахунку співвідношення відсотку рухомих та нерухомих клітин, швидкості руху ядра епітеліальної клітини.

Проведені дослідження виявили, що в основній групі середнє значення відсотку рухомих клітин було знижено до 26% проти показника контрольної групи – 52% (рис. 4.4.2.1).

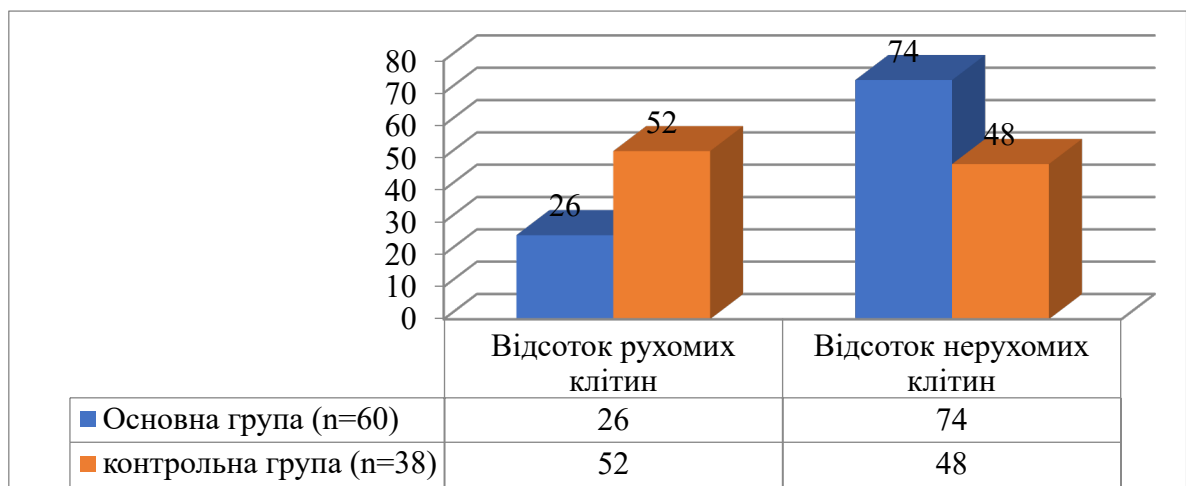


Рис. 4.4.2.1 Співвідношення рухомих і нерухомих клітин плоского епітелію ШМ у обстежених жінок (%)

Аналіз середньої швидкості пробігу ядра клітини також визначав зниження даного показника у жінок основної групи, що становило $2,3 \pm 0,034$ мкм/с, порівняно з контрольною групою – $15,41 \pm 0,012$ мкм/с (рис. 4.4.2.2).

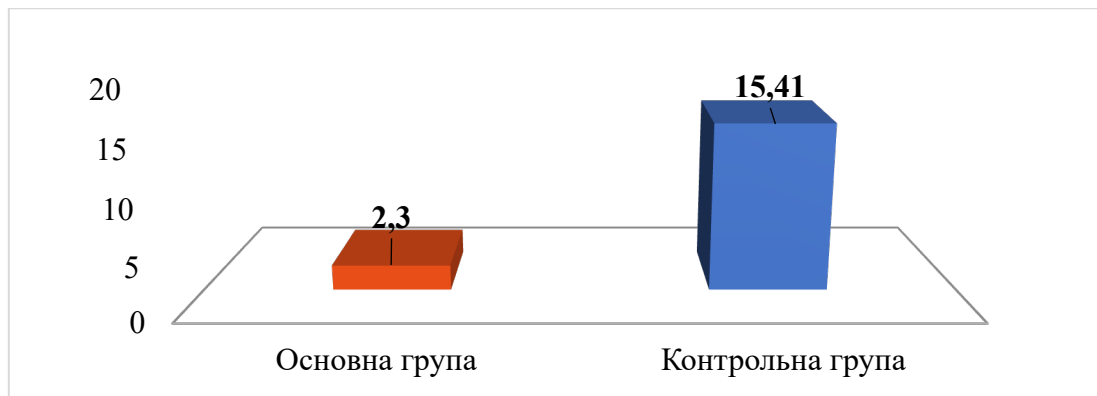


Рис. 4.4.2.2 Показники середньої швидкості пробігу ядра клітини епітелію ШМ в групах дослідження (вісь Y-мкм/с)

Стан біоенергетичного потенціалу епітеліоцитів відображається амплітудою зсуву плазмолем, що характеризує залежність від метаболічного стану клітини і прогресування патологічного процесу (рис. 4.4.2.3).

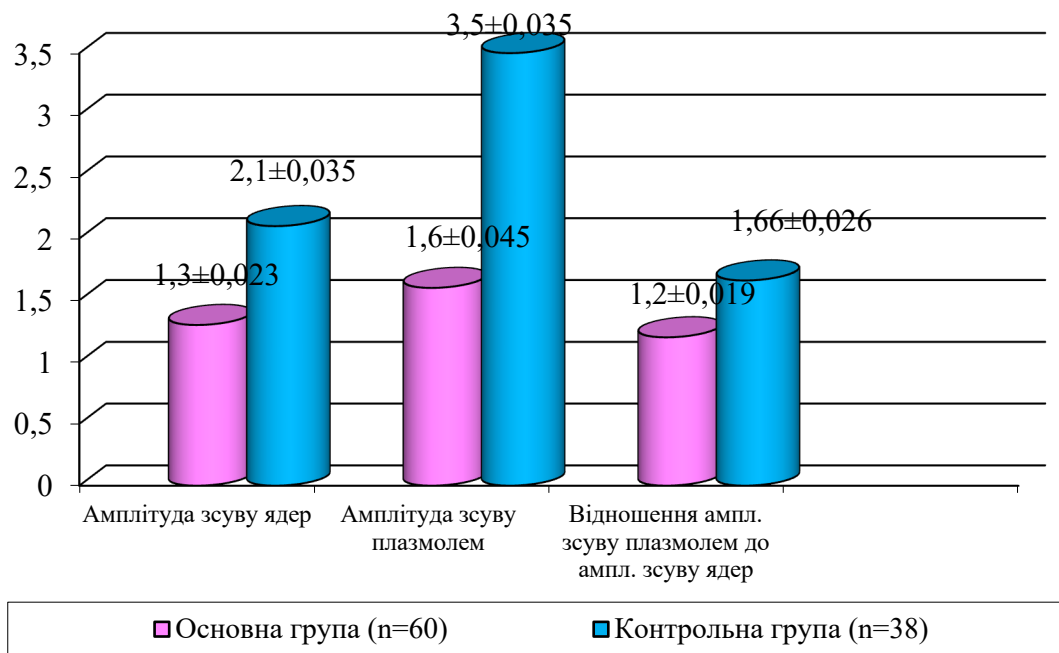


Рис. 4.4.2.3 Показник амплітуди зсуву ядер, амплітуди зсуву плазмолем, відношення амплітуда зсуву плазмолем / амплітуда зсуву ядер у обстежених жінок (вісь Y-мкм)

У жінок з рецидивною ЦІН II середнє значення амплітуди зсуву ядер і середнє значення амплітуди зсуву плазмолем майже в 2 рази перевищувало показники у жінок контрольної групи, що відповідало клінічній картині та іншим характеристикам електрокінетичної активності ядер епітеліоцитів ШМ.

Одним з інтегральних показників електрокінетичних особливостей клітин плоского епітелію є відношення амплітуди зсуву плазмолем до амплітуди зсуву ядер. У пацієнток основної групи з ЦІН ІІ (рис. 4.4.2.3.) цей показник був у 1,3 рази нижчим, ніж в контрольній групі – $1,2 \pm 0,019$ мкм та $1,66 \pm 0,026$ мкм, відповідно.

Таким чином, проведені дослідження вивчення електрокінетичної активності епітеліальних клітин ШМ показало зниження відсотка рухомих клітин майже у 2 рази, зниження середньої швидкості пробігу ядер клітин у 6,7 рази у жінок основної групи, порівняно з контролем, що свідчить про зменшення інтенсивності метаболізму в епітеліоцитах плоского епітелію ШМ в умовах ЦІН. Порушення біоценозу піхви, хронічний запальний процес ШМ обумовлює ексцес регенераторних процесів в епітеліальних клітинах, зниження їх захисних властивостей, розлад процесів апоптозу, який сприяє інвазії ВПЛ у клітину, його реплікації, що створює умови для швидкого розвитку ЦІН та її рецидивування.

4.5. Психоемоційний стан та якість життя жінок перименопаузального віку, що не народжували, з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією на тлі папіломавірусної інфекції

Одним із ключових завдань, яке постає перед сучасним практичним лікарем, є своєчасна діагностика, ефективне лікування і профілактика передракових процесів ШМ у жінок перименопаузального періоду, які належать до групи ризику щодо розвитку онкопатології, зокрема неоплазій ШМ. Тому метою даного підрозділу стало вивчення особливостей психоемоційного стану і якості життя у жінок, що не народжували, з рецидивом ЦІН ШМ в перименопаузальному періоді.

Психоемоційний стан і якість життя оцінювали у 60 ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку, що не народжували, з рецидивною ЦІН ІІ, яка виникла після лікування оперативними методами (основна група дослідження), та у 38 жінок в перименопаузі без гінекологічної та соматичної патології, які не мали полові в анамнезі (контрольна група).

З урахуванням віку досліджуваного контингенту жінок основної та контрольної груп, вважали за доцільне визначення проявів клімактеричного

синдрому, що оцінювались за допомогою Менопаузальної рейтингової шкали (MRS - Menopausal Rating Scale).

Після проведення анкетування за шкалою MRS нами виявлено, що 26 (68,4%) жінок контрольної групи не мали скарг, які характеризують клінічні прояви клімактеричного синдрому, на відміну від пацієток основної групи, серед яких у 65,0%, особливо у віковій категорії 45-50 років, визначено клімактеричні прояви різного ступеню важкості.



Рис.4.5.1. Частота виявлення клімактеричних розладів у обстежених жінок (%)

У результаті проведених досліджень встановлено, що клімактеричні порушення у 65% пацієток основної групи характеризувалися проявом астено-невротичного синдрому, на відміну від пацієток групи контролю, в якій цей показник був у 2 рази нижчим і становив 31,6%. Наявність припливів (підсилення відчуття жару, раптові напади пітливості) зазначали 29 (48,3%) пацієток основної групи, що мало місце в 2,3 рази частіше, ніж у жінок групи контролю (21,1%),

($p < 0,05$). На підвищену дратівливість (нервозність, внутрішнє напруження, тривожність, немотивовану агресивність) жінки основної групи скаржились в 1,6 рази частіше, ніж в групі контролю, що складало 42,7% проти 26,3%, відповідно. Не виявлено достовірної відмінності у показниках порушення сну між пацієнтками основної та контрольної груп, які складали 61,7% та 60,5%, відповідно ($p > 0,05$). Періодичні перепади настрою, депресивний стан, апатичність мали місце у майже половини пацієнток основної групи (51,7%), що зазвичай було обумовлено занепокоєнням і стресом при виявленні рецидиву ЦНН після оперативного лікування ШМ, відсутністю впевненості в можливості реалізації репродуктивних планів, на відміну від пацієнток контрольної групи, у яких зазначені прояви виявлялись лише у 15,8% випадків. Характерні ознаки депресивного стану найчастіше визначались у пацієнток основної групи вікової категорії 40-45 років. На фізичне і духовне виснаження (зниження загальної і розумової працездатності, слабка концентрація, розсіяність) вказували 53,3% жінок основної групи, що визначалось в 1,8 рази частіше, ніж у жінок контрольної групи (28,9%), ($p < 0,05$). Проте, слід зазначити, що прояви клімактеричних симптомів у пацієнток основної групи були більш значущими – $3,4 \pm 1,1$ бали, у порівнянні з пацієнтками контрольної групи – $2,1 \pm 0,2$ бали, відповідно ($p < 0,05$). На відміну від жінок контрольної групи, серцебиття і тахікардію з проявами у $3,6 \pm 0,4$ бали відзначала кожна третя жінка основної групи, проти 18,4 % пацієнток групи контролю. Скарги з боку сечостатевої системи – сухість і дискомфорт у піхві відзначались у 53,3% жінок основної групи, що в 1,6 рази частіше (34,2%), ніж в контрольній; часте сечовипускання, нетримання сечі (навіть при незначному фізичному навантаженні) мали місце у 26,7% та 23,7% пацієнток, відповідно основної і контрольної груп ($p > 0,05$).

Таблиця 4.5.1.

Характеристика перименопаузальних проявів за рейтинговою шкалою (MRS) у обстежених пацієнток, (абс., %)

Симптоми	Групи жінок
----------	-------------

	Основна (n=60)	Контрольна (n=38)
Припливи (підсилення відчуття жару, раптові напади пітливості)	29 (48,3)*	8 (21,1)
Порушення сну (тривожний сон, раннє пробудження, безсоння)	37 (61,7)	23 (60,5)
Депресивний стан (плаксивість, апатичність, смуток, перепади настрою)	31 (51,7)*	6 (15,8)
Підвищена дратівливість (нервозність, внутрішнє напруження, агресивність)	25 (42,7)*	10 (26,5)
Фізичне і духовне виснаження (зниження загальної і розумової працездатності, слабка концентрація)	32 (53,3)*	11 (28,9)
Сексуальні проблеми (зміна сексуального бажання, поведінки і задоволення)	37 (61,7)*	11 (28,9)
Порушення сечовипускання (болісне, часте, мимовільне сечовипускання)	16 (26,7)	9 (23,7)
Сухість піхви (відчуття сухості або печіння в піхві, болючість при статевих контактах)	32 (53,3)*	13 (34,2)
Скарги на ССС (серцебиття, тахікардія, відчуття стиснення в ділянці серця)	20 (33,3)*	7 (18,4)
Примітка* - різниця достовірна відносно пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$)		

Слід зазначити, що при збереженій менструальній функції, найбільш значущі клімактеричні прояви у пацієнток обох груп обстеження припадали на вік 49-55 років. Звертає на себе увагу той факт, що у даної вікової категорії жінок серед скарг частіше зустрічались прояви генітоуринарного менопаузального синдрому (ГУМС) і, відповідно, сексуальні порушення. Зазначені зміни урогенітальної сфери сприяють виникненню дисгармонії у статевих стосунках, що є невід'ємною частиною якості життя жінки, особливо у жінок після 45 років. Про зміну сексуального бажання, поведінки і задоволення повідомили 61,7% пацієнток основної групи, що в 2,1 рази частіше (28,9%), ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Сексуальні розлади в поєднанні з патологічними станами у статевій сфері мають негативний вплив на психологічний та соціальний стан жінок (табл. 4.5.2.).

Характеристика перименопаузальних проявів за рейтинговою шкалою (MRS),
(бали)

Симптоми	Групи жінок	
	Основна (n=60)	Контрольна (n=38)
Припливи (підсилення відчуття жару, раптові напади пітливості)	3,3± 0,5	2,8± 0,3
Порушення сну (тривожний сон, раннє пробудження, безсоння)	3,8± 0,6*	2,5± 0,5
Депресивний стан (плаксивість, апатичність, смуток, перепади настрою)	3,1± 0,2*	2,0 ±0,2
Підвищена дратівливість (нервозність, внутрішнє напруження, агресивність)	3,2± 0,6*	2,2 ±0,1
Фізичне і духовне виснаження (зниження загальної і розумової працездатності, слабка концентрація)	3,4 ±1,1*	2,1± 0,2
Сексуальні проблеми (зміна сексуального бажання, поведінки і задоволення)	3,5 ±1,2*	2,1 ±0,2
Порушення сечовипускання (болісне, часте, мимовільне сечовипускання)	2,4± 0,2*	1,9± 0,1
Сухість піхви (відчуття сухості або печіння в піхві, болючість при статевих контактах)	3,1± 1,0*	2,0± 0,1
Скарги на ССС (серцебиття, тахікардія, відчуття стиснення в ділянці серця)	3,4± 0,4*	2,2± 0,4
Скарги на болі в суглобах і м'язах	2,9± 0,3*	2,1 ± 0,3
Примітка* - різниця вірогідна відносно пацієнток контрольної групи (p< 0,05)		

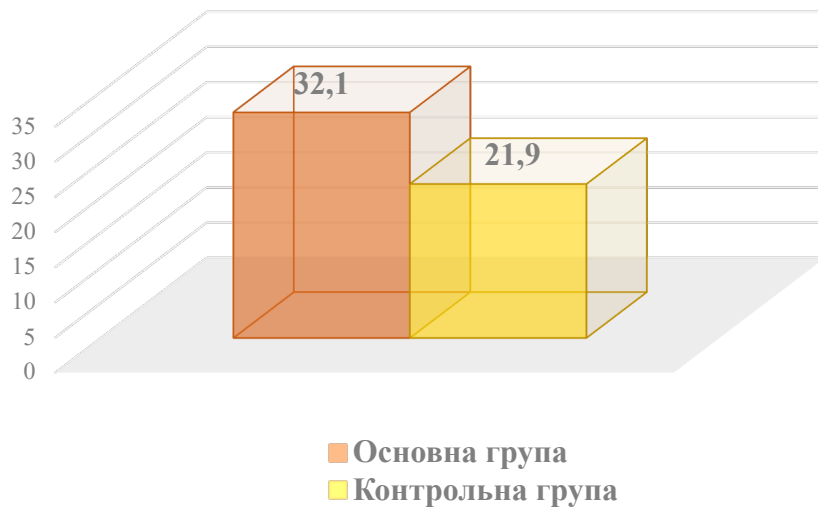


Рис. 4.5.2. Сумарне значення клімактеричних проявів у жінок після оперативного лікування ЦН П, асоційованою з ВПЛ згідно анкетування за шкалою MRS (бали)

Вивчення скарг обстежуваних пацієнток показало, що порушення менструальної функції виявлено у 63,3% жінок основної групи, що в 2,2 рази перебільшує показники в групі контролю (28,9%). Порушення за типом вторинної дисменореї спостерігалось у пацієнток основної групи в 2,5 рази частіше, ніж у жінок контрольної групи – 58,3% проти у 23,7%, відповідно. На диспареунію скаржилось в 3,4 рази більше пацієнток основної групи, ніж контрольної – 63,3% проти 18,4%, відповідно. Кількість жінок основної групи зі скаргами на аномальні вагінальні виділення в 4,6 рази перевищувала таку в групі контролю – 71,7% проти 15,7%. Вульводинія визначалась в 4 рази частіше у пацієнток основної групи порівняно з контрольною – 21,7% проти 5,3% випадків, ($p < 0,05$) (рис. 4.5.3).

За результатами даних анамнезу виявлено, що у розвитку ЦН важливу роль відіграють численні фактори. Вагомими серед них є – рівень освіти, характеристики статевого життя, тютюнопаління, ефективність скринінгових програм та ін. Щодо спадкової схильності, то у хворих основної групи виявлена схильність до злоякісних захворювань молочної залози у 43,3% і ШМ у 21,7% випадків.

Під час проведення аналізу щодо сімейного стану, 38 (63,3%) пацієнток основної групи повідомили, що не мають офіційно зареєстрованого шлюбу (незаміжні або розлучені), серед яких майже у половини визначались ознаки соціальної дезадаптації і зниження якості життя (зниження фізичної і соціальної активності, психоемоційного стану). В контрольній групі показник незаміжніх жінок складав 15 (39,5%) випадків, що в 1,6 рази менше, ніж в основній групі. ($p < 0,05$).

За рівнем освіти обстежених жінок нами відмічена значна частка пацієнток з вищою освітою в основній групі, що в 1,5 рази була вищою, ніж в контрольній групі – 70,0% проти 47,4%, відповідно.

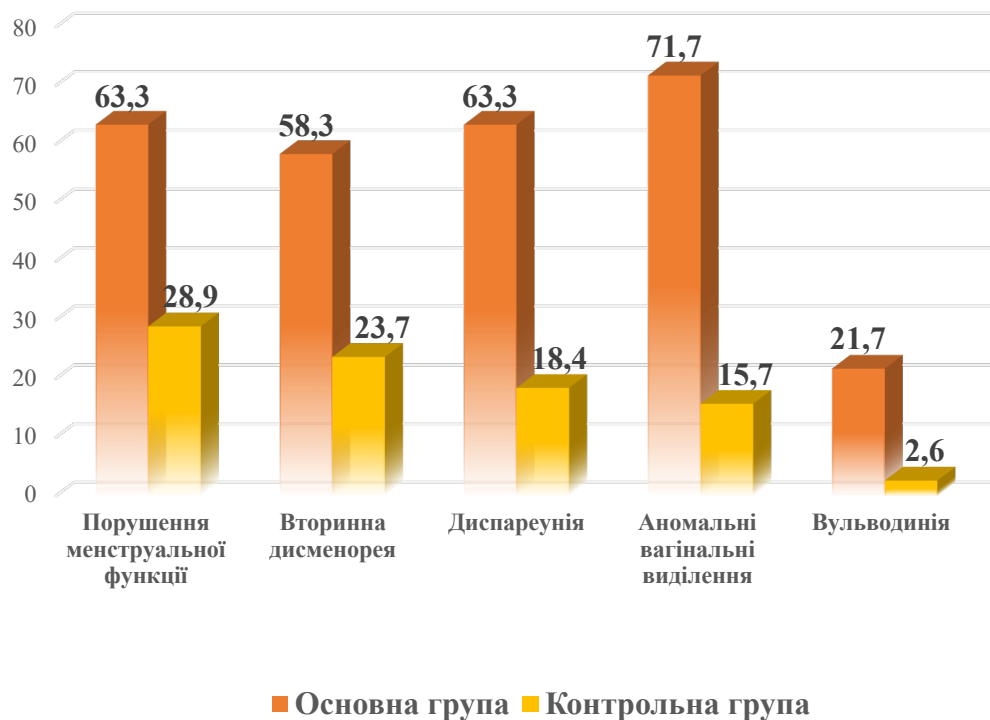


Рис. 4.5.3. Характеристика скарг обстежених пацієнток (%)

Аналізуючи умови праці та рівень освіти у обстежених жінок, встановлено значну частку пацієнток з високим інтелектуальним рівнем праці в основній групі у порівнянні з групою контролю. За результатами аналізу професійної зайнятості

жінок основної групи визначено високий відсоток службовців, викладачів закладів вищої освіти, коледжів, працівниць установ дошкільного виховання (68,3%), більшість з яких відмічали наявність хронічного стресу на роботі, в сім'ї та побуті, проти 44,7 % у групі контролю, що може вказувати на важливу роль негативного впливу психоемоційного та інтелектуально-розумового перенавантаження на тяжкість клімактеричних проявів та виникнення рецидиву ЦІН після оперативного лікування ШМ у жінок з ПВІ.

Серед пацієнток основної групи частка домогосподарок в 1,7 рази була меншою, ніж в контрольній – 16,7% проти 28,9%, відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз суб'єктивної оцінки жінкою її власної самореалізації в сім'ї та на роботі нами відмічена висока питома вага незадоволених жінок в групі пацієнток з ВПЛ- асоційованою ЦІН (76,7%), що також може свідчити про негативний вплив стресових ситуацій на розвиток рецидиву даної патології пацієнток основної групи. Понад 25% жінок з проявами КС зазначали незадоволення своїм матеріальним статусом, якістю життя, відчували нереалізованість в родині та в соціально-професійній сфері, в той час як у жінок без проявів КС, цей показник був вдвічі меншим і становив 10%-13%.

Слід відмітити, що більшість обстежених жінок обох груп з клімактеричними розладами відмічали дисгармонію в статевих стосунках, проте кількість пацієнток основної групи з зазначеними проявами майже в 2 рази була більшою, ніж в групі контролю. Цей факт може свідчити про те, що дисгармонійні стосунки та нерегулярність статевого життя є одним із потенційних факторів ризику розвитку хронічного стресу, психоемоційних та вегето-судинних порушень, а також потенціювати розвиток непластичних процесів ШМ у ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку.

В результаті аналізу щодо шкідливих звичок серед опитаних жінок, ми не виявили суттєвої різниці в споживанні алкоголю між пацієнткам основної і контрольної груп. Проте, відмічається досить висока питома вага жінок, що зловживали палінням в основній групі – 68,3%. Така висока частота опосередковано може вказувати на тютюнопаління як на один із вагомих факторів

ризика рецидиву ЦНН II після оперативного лікування ШМ у ВПЛ-позитивних жінок.

Відсутність пологів в анамнезі обстежених пацієнток є важливим фактором негативного впливу на психоемоційний стан жінок. Слід зазначити, що в основній групі кількість пацієнток, які мали в анамнезі 3 і більше артифіційних аборти в 5,8 рази, мимовільного переривання вагітності в різні терміни гестації в 4,5 рази була більшою, ніж в групі контролю. Це доводить важливу роль абортів у травматизації ШМ та розвитку неопластичних процесів ШМ на тлі персистенції або реінфекції ВПЛ. З іншого боку, зниження стресостійкості і порушення психоемоційного стану може бути провокуючим фактором виникнення рецидиву ЦНН після оперативного лікування патологічних станів ШМ на тлі ПВІ.

На особливу увагу заслуговують жінки, які мали невдалі спроби ЕКЗ та втрати вагітностей, що створювало основу для розвитку стресових ситуацій та депресивних станів. Можна припустити, що утворюється «хибне коло» – за рахунок стимуляцій та втрат вагітностей формується оваріальне виснаження, що сприяє психо-емоційним розладам, які, в свою чергу, негативно впливають на нейроендокринну регуляцію репродуктивної системи, хронізацію запальних процесів, імунний статус і розвиток неопроцесів.

Проте не тільки психоемоційний стан жінки впливає на перебіг захворювання, але і самі наявність патологічні процеси ШМ може призводити до виникнення порочного кола.

При аналізі вульвовагінального здоров'я нами були відзначені певні закономірності залежно від віку жінок і проявів перименопаузального синдрому. Так, на сухість піхви в 1,7 разів частіше скаржились жінки основної групи віком 45-50 років, що становило 35,0% проти 21,1% групи контролю, з негативним впливом на сексуальну функцію жінок, яка є важливою складовою ЯЖ жінки. Розвиток атрофічних змін сприяє приєднанню інфекційних захворювань уrogenітального тракту. При цьому більшість жінок часто не вказували на проблеми вагінального і сексуального здоров'я і не звертались за допомогою до фахівців, що може бути пов'язано з вихованням, релігією, культурними

традиціями, ставленням у суспільстві і родині, особистісною неготовністю пацієнток взагалі обговорювати цю проблему. Тому застосування спеціальних опитувальників є вкрай необхідним при визначенні соматичних та психоемоційних чинників і впливу їх на розвиток патологічних станів або виникнення рецидивів. Нами визначено, що у пацієнток вікової категорії 40-45 років як в основній так і контрольній групах переважають вегето-судинні та психоемоційні скарги – 76,9% та 64,0%, відповідно, в той час коли у більш старших жінок (46-51 років) – переважають сексуальні розлади та прояви ГУМС – у 74,1% основної групи, що в 1,4 рази частіше, ніж в контрольній групі – 54,5%.

Отримані нами дані свідчать, що у жінок які не народжували, на тлі менопаузальних змін рецидивуюча ЦІН ШМ є формою ускладненого перебігу дисплазії, має мультифакторний генез, при якому виникають умови для реалізації неопластичного процесу.

Клінічні прояви ускладненого перебігу перименопаузального періоду значно погіршують ЯЖ жінок, що не народжували, особливо на фоні рецидивуючої ЦІН ШМ після оперативного лікування, про що свідчать більш виражені клімактеричні прояви, зниження фізичної і соціальної активності, емоційного статусу, і в цілому загального здоров'я жінки.

Слід зазначити, що порівняно з жінками контрольної групи, в основній групі у більшості випадків виявлена хронічна патологія. Жіночий фактор безпліддя спостерігався у 68,3% хворих. Найчастіше встановлено хронічні запальні захворювання статевих органів (86%), запальні захворювання дихальних шляхів (46,7%), сечовидільної системи (48,3%), шлунково-кишкового тракту (38,3%), ранній сексуальний дебют (46,7%), застосування небар'єрних методів контрацепції (50,0%), наявність артифіціальних абортів в анамнезі (48,3%), паління (60,0%), із переважанням стажу паління більше 10 років, кількістю вживання цигарок – більше 10 за добу (рис. 4.5.4).

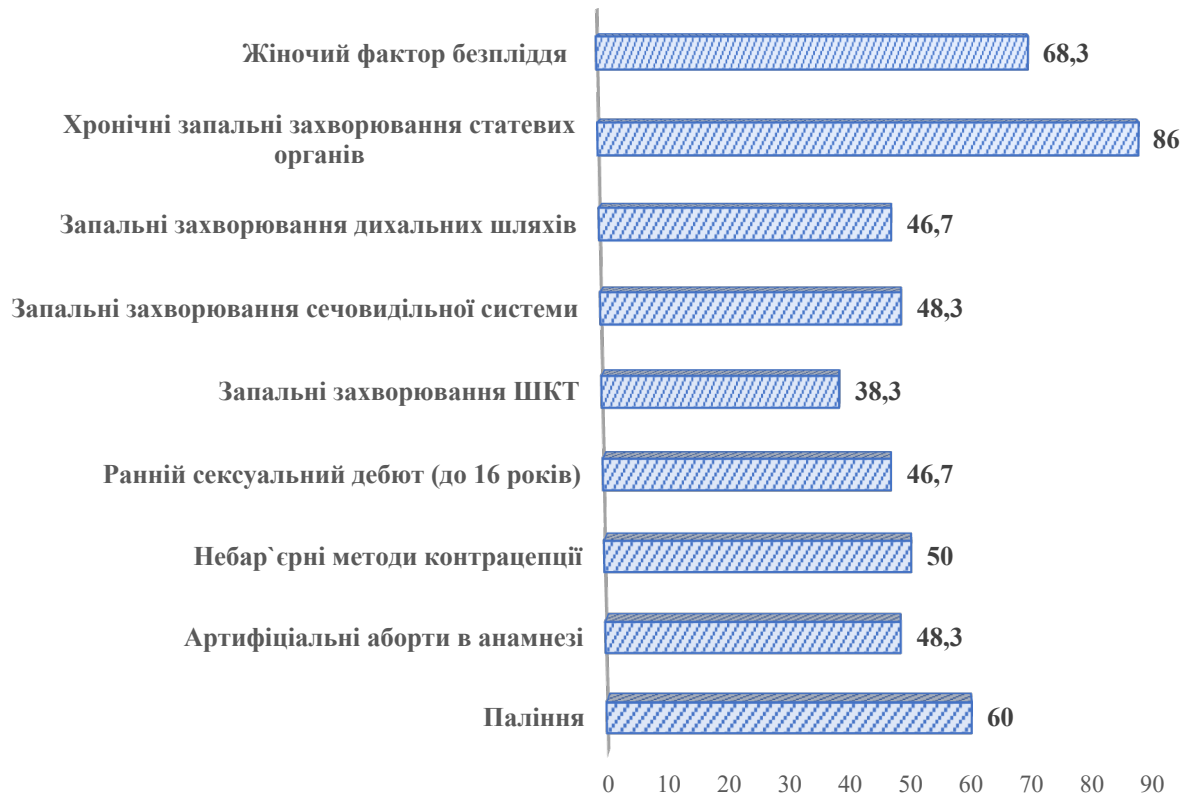


Рис. 4.5.4. Фактори ризику розвитку рецидивів цервікальної інтраепітеліальної неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку, що не народжували (%)

Нами визначено фактори, що можуть ініціювати стресові ситуації, серед яких матеріальна незабезпеченість (70,0%), відсутність гармонійних стосунків із партнером (61,7%). Збільшення кількості сторонніх статевих стосунків в однієї особи також викликає посилення стресових ситуацій (66,7%).

При дослідженні психоемоційного стану за методикою визначення стресостійкості і соціальної адаптації Холмса і Раге ми дійшли до наступних висновків: серед жінок основної групи низький ступінь опору стресу відмічений у 51,6% пацієнток, що відзначало високий рівень їх вразливості.

Пороговий рівень опору стресу нами виявлений у 31,7% пацієнток з ЦІН II, в той час як високий рівень стресостійкості за результатами опитування виявлений лише у 16,7% жінок цієї групи ($p < 0,05$). В контрольній групі обстежених спостерігалась протилежна закономірність: низький рівень опору стресу визначений у 10,5% пацієнток, пороговий – у 31,6%. У решти пацієнток цієї групи (57,9%), рівень опору стресу був оцінений як високий (рис. 4.5.5).

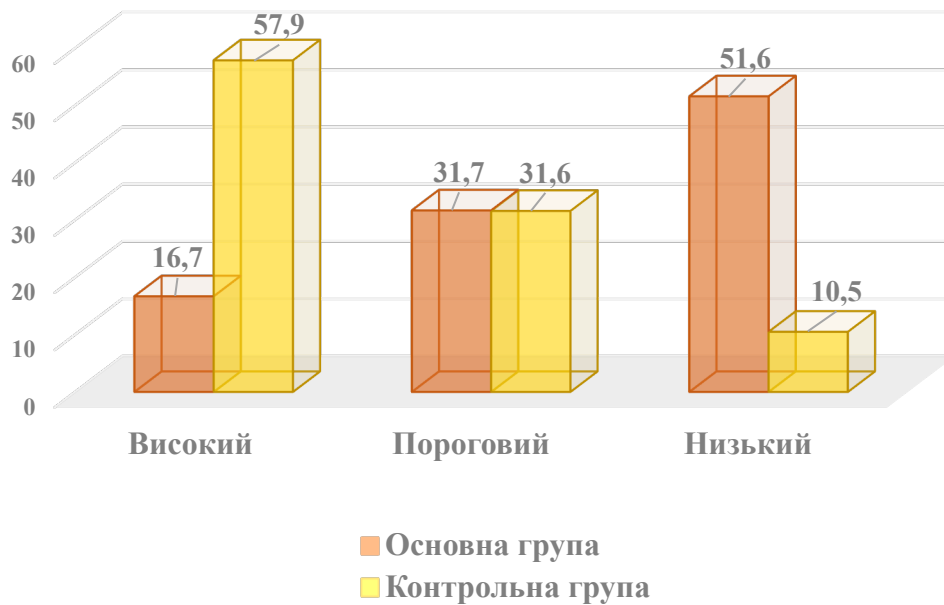


Рис. 4.5.5. Ступені психоемоційного стресу в обстежених жінок за методикою Холмса і Прає (%)

Отримані результати свідчать про наявність порушень психоемоційного стану у жінок з рецидивом ЦІН II на тлі персистуючої ПВІ після оперативних методів лікування передракових станів ШМ, занепокоєнням і стурбованістю жінок необхідністю повторного оперативного лікування даної патології у зв'язку з неефективністю консервативної терапії, а також відтермінуванням спроб реалізації репродуктивних планів і можливого прогресування неопроцесу. Постійне психоемоційне напруження може бути джерелом психологічної дезадаптації, негативно впливати на психічне здоров'я і ЯЖ, враховуючи перименопаузальний вік даного контингенту жінок.

Слід зазначити, що зміни адаптації жінок в перименопаузі з рецидивом ЦІН II, асоційованої з ВПЛ, після деструктивних методів лікування патології ШМ, відбуваються не тільки в залежності від ступеня ЦІН на тлі персистенції ПВІ, але і від тривалості захворювання. Наші дослідження доводять, що погіршення процесу адаптації у жінок з патологією ШМ відбуваються паралельно з ростом давності захворювання. Найбільша кількість дезадаптованих жінок основної групи в стані

загального стресу спостерігалась з давністю захворювання більше 3-х років – 38,3%, серед яких 13,3% віком 40-45 років сподівались на реалізацію репродуктивних планів природним шляхом або із застосуванням ДРТ.

Оцінка показників ЯЖ згідно анкетування за шкалою SF-36 у обстежених жінок показала, що показники фізичного болю, соціальної та фізичної активності достовірно не різнились. Натомість за всіма іншими показниками жінки основної групи мали суттєві відмінності у порівнянні з пацієнтками групи контролю.

Таблиця 4.5.3

Середні показники шкали якості життя SF-36 у обстежених жінок, $M \pm m$, бали

Субсфери шкал	Групи жінок	
	Основна (n=60)	Контрольна (n=38)
PF – фізичний фактор	68,1± 5,1*	81,1± 6,9
RP – роль фізичного фактору в обмеженні життєдіяльності	68,4± 5,4*	84,5 ±7,1
BP – фізичний біль	72,2± 5,8*	78,2± 6,8
GH – загальне сприйняття здоров'я	70,3± 5,9*	89,2 ±7,8
VT – життєздатність	74,6± 6,9*	90,1± 8,6
SF – соціальний фактор	68,9 ±5,3*	71,1± 6,1
RE – роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	48,4 ±3,8*	80,2± 7,4
MH – психічне здоров'я	46,8 ±4,1*	76,3± 6,1
Фізичний компонент здоров'я	72,5±6,4*	93,1±4,7
Психологічний компонент здоров'я	54,2±4,1*	91,4±2,3
Примітка: *- різниця вірогідна відносно пацієнток контрольної групи ($p<0,05$).		

Значно нижчими ніж у пацієнток контрольної групи були показники фізичного самопочуття, фізичних та емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності, що значною мірою впливало на психоемоційний стан у даної категорії жінок (табл. 4.5.3).

При оцінці ЯЖ пацієток основної групи отримані результати показують, що при загальній її оцінці, яку можна розглядати в якості інтегрального показника таких параметрів, як відношення до захворювання, активність, енергійність, настрій, сором'язливість та сексуальна функція, виявлене суттєве її зниження у жінок основної групи (рис. 4.5.6).

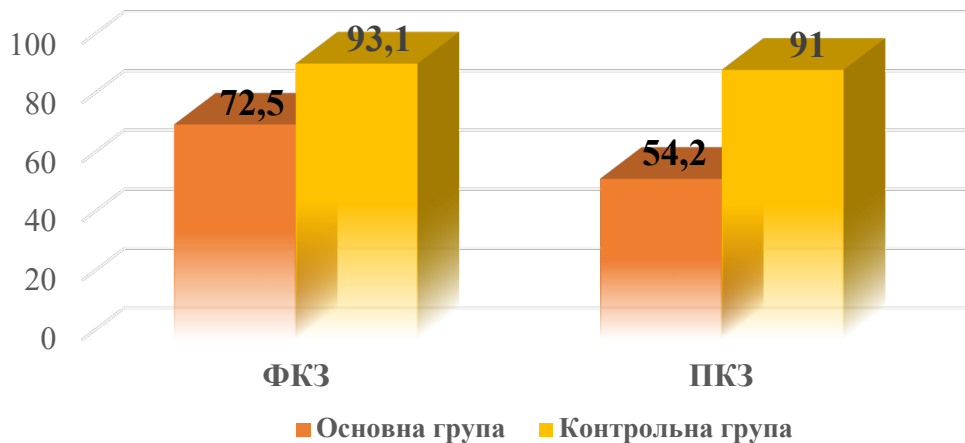


Рис. 4.5.6 Оцінка якості життя жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦНП, що не народжували (бали)

У пацієток основної групи фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) був у 1,3 рази нижчим на відміну від показників в контрольній групі, що складало $72,5 \pm 6,4$ проти $93,1 \pm 4,7$ бали. Оцінка психічного компоненту здоров'я (ПКЗ) в основній групі продемонструвала найбільше зниження даного показнику – в 1,7 рази, що становило $54,2 \pm 4,1$ бали проти $91,4 \pm 2,3$ бали у пацієток контрольної групи.

Варто зазначити, що вегето-судинні, урогенітальні та психоемоційні симптоми, що спостерігаються у жінок перименопаузального періоду, значно знижують ЯЖ та психоемоційний стан. На особливу увагу заслуговує той факт, що суттєві зміни адаптивних властивостей у жінок основної групи з низьким рівнем стресостійкості є наслідком хронічної стрес-реакції, яка є суттєвою ланкою в патогенезі соматичних захворювань організму людини. Відомо, що фізичний стан людини впливає на емоційний стереотип поведінки. Це являє собою

патогенетичний механізм різноспрямованої конверсійної трансформації соматички в психіку хворої людини, і навпаки.

В результаті проведеного обстеження можна зробити висновок, що у жінок перименопаузального віку, які не мали пологів, у разі рецидиву ЦІН ІІ на тлі ПВІ після деструктивних методів лікування неоплазії ШМ, спостерігаються психологічні проблеми в міжособистісних стосунках, що призводить до хронічного стресу і психоемоційного перенавантаження та погіршує загальний стан хворої. Через це у ВПЛ-позитивних пацієнток з рецидивною ЦІН ІІ існує необхідність не тільки в обстеженні їх психоемоційного стану у складі комплексних діагностичних заходів, але й відповідної корекції виявлених змін. На особливу увагу заслуговує визначення взаємозв'язків психоемоційного стану обстежених жінок, рівня стресостійкості, якості життя та стану соматичного здоров'я.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. T.G. Laskava, V.A. Beniuk, O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk, L.D. Lastovetska. Psychoemotional state quality of life of nullparous women with recurrent squamous epithelial exocervical epithelium in the perimenopausal period. Reproductive Health of woman. Репродуктивне здоров'я жінки. № 5(60)/2022, 57-61. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265474>
2. Бенюк В., Гончаренко, В., Ласкава, Т., Щерба, О., Ластовецька, Л., Никонюк, Т., Майданник, І., & Веретельник Я. Особливості мікробіому піхви та функціональної активності епітеліальних клітин при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку./Репродуктивне здоров'я жінки, 2023, (4), 66–73. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285767>
3. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок перименопаузального віку. /«Здоров'я жінки», 2024, 5(174), 10-20. Фахове видання. <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/320195/310784>

РОЗДІЛ V.**ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ У ЖІНОК, ЩО НЕ НАРОДЖУВАЛИ**

Попередньо проведені діагностичні заходи дозволили нам обрати тактику і методи лікування жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН II, асоційованою з ПВІ. Оцінка ефективності лікування жінок з цервікальною неоплазією проводилась на підставі комплексу методів обстеження на передопераційному етапі та протягом 3, 6 та 12 місяців моніторингу перебігу періоду післяопераційної реабілітації жінок досліджуваних груп.

Відповідно до поставленої мети та критеріїв виключення через 3 місяці після патогенетично обґрунтованої санації (згідно чинних наказів МОЗ України № 2264 «Аномальні вагінальні виділення» від 15.12 2022 р. та № 928 «Запальні захворювання органів малого тазу» від 18.05.2023 р.) проведено оцінку стану біоценозу генітального тракту з урахуванням критеріїв Хей-Айсон, імунологічного статусу, генотипування ВПЛ ВКР та вірусного навантаження у жінок груп спостереження. Необхідно зазначити, що при проведенні аналізу аеробної та анаеробної мікробіоти у жінок з рецидивною ЦІН II, асоційованою з ВПЛ, переважав анаеробний дисбіоз, виявлений у 65,0% жінок основної групи, що значною мірою відображає дисбіотичні порушення в системі мікроекології піхви і є супутнім чинником цервікальної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеня.

Аналіз імунологічної реактивності у пацієнток основної групи з рецидивною ЦІН II, асоційованою з ПВІ, виявив ознаки пригнічення імунної системи, переважно за рахунок клітинної ланки. Стосовно показників гуморального імунітету, слід зазначити його активацію, оскільки визначалось зростання кількості CD72-клітин та імуноглобулінів. Отримані результати дозволяють припустити, що у разі асоціації ПВІ і умовно-патогенної флори з вагінальним дисбіозом у жінок з ЦІН II, істотну роль у розвитку патологічного процесу відіграють особливості дисбалансу локального імунітету, зокрема недостатність системи інтерферогенезу.

З метою стабілізації імунологічних показників і корекції вагінального дисбіозу на етапі передопераційної підготовки пацієнткам основної групи застосовували засіб, представлений купажем екстрактів трав в режимі по 1 капсулі per os 1 раз на добу перед прийомом їжі протягом 3 місяців (1 капсула засобу містить 11,4 мг активних інгредієнтів: фіто суміш трав щучки дернистої, війника наземного і ехінацеї пурпурової).

Через 3 місяці, по закінченні проведеної корекції з застосуванням фіто суміші, кількість жінок основної групи зі станом нормоценозу збільшилась в 3,3 рази. Проміжний тип мазка з відсутністю скарг і клінічних проявів діагностований у більшій половини жінок основної групи (51,7%), що в 2,8 рази перебільшує кількість пацієнток із зазначеним ступенем чистоти піхвового вмісту до лікування. Спостерігалась позитивна динаміка щодо проявів БВ – частота виявлення знизилась більше, ніж у 2 рази (з 65,0 % до 31, 7% випадків). В той же час, ознаки АВ не відзначено в жодному випадку у жінок з ЦІН II. Таким чином, аналіз показників стану біоценозу піхви доводить, що застосування запропонованого рослинного комплексу чинить протизапальну та антисептичну дію за рахунок модуляторного впливу на апоптоз з елімінацією інфікованих клітин, антиоксидантної активності та інгібіції вільно радикальних процесів, що запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів.

Показники стану біоценозу піхви за результатами мікроскопії вагінальних виділень з урахуванням критеріїв Хей-Айсон представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Мікроскопія вагінальних виділень у обстежених жінок за критеріями Хей-Айсона через 3 місяці після лікування (абс., %)

Ступінь чистоти за критеріями Хей-Айсона	Основна група до лікування (n=60)	Основна після лікування (n=60)	Контрольна група (n=38)
I-й ступінь (нормальний)	4 (6,7)*	10 (16,7)* **	26 (68,4)
II-й ступінь (проміжний)	11 (18,3)	31 (51,7)* **	8 (21,1)

III-й ступінь (бактеріальний вагіноз)	39 (65,0)*	19 (31,7)* **	3 (7,9)
IV-й ступінь (аеробний вагініт)	6 (10,0)*	0 (0,0)**	1 (2,6)
Примітки: * - різниця достовірна з показниками контрольної групи ($p < 0,05$); ** - різниця достовірна з показниками основної групи до лікування ($p < 0,05$)			

В результаті проведення імуномодуючої терапії з застосуванням фіто суміші спостерігалось достовірне зниження рівнів ІЛ-1 β в 2,2 рази ($36,3 \pm 2,12$ проти $79,4 \pm 3,7$ пг/мл), ФНП- α у 3,2 рази ($19,8 \pm 0,8$ проти $64,3 \pm 1,4$ пг/мл) у периферичній крові та підвищення рівня sIgA у вагінальному секреті в 1,5 рази ($25,6 \pm 1,2$ проти $39,8 \pm 1,2$ мг/л) (табл. 5.3). Статистично достовірні зміни були нами зафіксовані для динаміки показників ІФН- α та ІФН- γ у цервікальному слизу пацієнток основної групи ($p < 0,05$). Після трьох місяців лікування рівень ІФН- α збільшився у 1,3 рази ($65,15 \pm 4,1$ проти $51,43 \pm 3,1$ пк/л), при зниженні рівня ІФН- γ у 1,6 рази ($31,24 \pm 2,1$ проти $48,94 \pm 2,2$ пк/л) у порівнянні з показниками до призначеної терапії (табл. 5.2).

Таблиця 5.2
Особливості інтерферонового статусу обстежених жінок через 3 місяці після імунокорекції, (пг/мл)

Показник	ІФН- α	ІФН- λ	ІЛ-1 β	ФНП- α
Основна група (n=60)	$65,15 \pm 4,1^*$	$31,24 \pm 2,1^*$	$36,3 \pm 2,12^*$	$19,8 \pm 0,8^*$
Контрольна група (n=38)	$82,3 \pm 4,36$	$22,6 \pm 1,72$	$22,2 \pm 0,18$	$11,3 \pm 0,06$
Примітка: * - достовірні відмінності з показниками контрольної групи ($p < 0,05$)				

Дослідження рівнів IgA, IgM та IgG продемонструвало позитивну динаміку показників, які наближались до референтних значень як в сироватці крові, так і в цервікальному секреті (табл. 5.3).

Таблиця 5.3
Стан клітинного і гуморального імунітету у обстежених жінок з ЦІН II до і після імунокорекції ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=38)	Основна група до лікування (n=60)	Основна група після лікування (n=60)
CD3, %	51,2±2,31	44,08±0,38*	48,9±2,41**
CD4, %	40,02±2,35	33,2±0,29*	36,6±0,3*
CD8, %	21,91±1,06	27,01±0,87*	24,02±1,2*
CD72, %	7,8±0,25	9,1±0,18*	8,01±0,78
CD4/ CD8	1,82±0,52	1,22±0,17*	1,91±1,09**
IgM, г/л	2,23±0,19	3,66±0,24*	2,28±0,65**
IgA, г/л	1,98±0,1	1,16±0,08*	1,71±0,84**
IgG, г/л	9,51±0,78	14,9±0,89*	10,19±0,76**
sIg A, мг/л	46, 3±,98	25,6±1,2*	39,8±1,2**
Примітки: * - різниця достовірна з показниками контрольної групи (p<0,05); ** - різниця достовірна з показниками основної групи до лікування (p<0,05)			

Позитивна динаміка імунологічних показників і ефективність призначеної імунокорекції обумовлена впливом біологічно активних сполук, що входять до складу фіто суміші. Варто зазначити, що нормалізація показників локального імунітету відбулась в результаті отриманої нами позитивної динаміки результатів бактеріологічних досліджень, які були виконані через три місяці після проведення призначеного лікування. Крім того, застосування рослинного комплексу в жодному випадку не виявляло негативної побічної дії у вигляді індивідуальної непереносимості або алергічних реакцій; більшість учасниць дослідження були задоволені лікуванням, а прихильність до лікування перевищила 95%.

Флавоноїди, що входять до складу екстрактів щучки дернистої та трави війника наземного, інгібують синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах за рахунок пригнічення активності вірусоспецифічних ферментів, в результаті чого реплікація вірусу стає неможливою.

Результати проведеного генотипування ДНК високоонкогенних типів ВПЛ, які визначені методом Real Time і відображають вірусне навантаження наведено у таблиці 5.4.

Характеристика розподілу вірусного навантаження до- і через 3 місяці після імунокорекції у пацієнток з ЦІН II (абс., %)

Параметри обстеження	Пацієнтки основної групи (n=60)	
	До лікування	Після лікування
ДНК ВПЛ >5 lg	7 (11,7)	16 (26,7)*
ДНК ВПЛ 3-5 lg	15 (25,0)	19 (31,6)
ДНК ВПЛ < 3 lg	38 (61,3)	25 (41,7)*
Примітка: * - статистично достовірні відмінності з показниками до лікування (p<0,05)		

Слід зазначити, що при обстеженні жінок після проведення призначеної терапії визначалось достовірне підвищення кількості випадків активності вірусного навантаження категорії клінічно значимого (3-5 lg) в 1,3 рази та з показниками «вище» порогу прогресії (>5 lg) в 2,3 рази, при одночасному зниженні в 1,5 рази кількості випадків з низьким вірусним навантаженням (<3 lg), що відображає природний кліренс ВПЛ (p<0,05).

Проте, у жодної пацієнтки основної групи ми не відзначили позитивних морфологічних змін щодо регресії інтраепітеліальних уражень ШМ, що підтверджено контрольними цитологічними, кольпоскопічними та гістологічними дослідженнями, можливо за рахунок стабільності вірусних часток, що інтегрували в клітини у разі ЦІН високого ступеня. Прогрес або регрес ЦІН залежить від імунофенотипу трансформованого ВПЛ цервікального епітелію. Можливо, що «прогресивний» статус імунофенотипу, який визначений в комплексі з імуногістохімічними показниками, підтримує персистенцію ВПЛ-інфекції завдяки інтеграції ДНК вірусу у геном цервікального епітелію, що є небезпечним з огляду на активне розмноження даного клону клітин і подальшого прогресування онкопроцесу.

Отримані дані свідчать, що застосування лише консервативної противірусної та імуномодуючої терапії при рецидивній ЦІН II на тлі довготривалої

персистенції ВПЛ не має істотного позитивного впливу на ремоделювання уражених клітин ШМ. Прогресивний імунофенотип має несприятливий прогноз (91,2% - перехід у канцерогенез), тому консервативну противірусну терапію з імуномодуляцією при ЦІН високого ступеня слід застосовувати в комплексі з оперативним лікуванням на підготовчому етапі перед хірургічним втручанням та в післяопераційному періоді з метою повноцінної епітелізації ШМ та профілактики рецидивів.

В динаміці лікування та подальшого спостереження в залежності від запропонованої терапії жінок основної групи розподілено на дві співставні підгрупи: І клінічну підгрупу склали 30 пацієнток з рецидивною ЦІН ІІ після деструктивних методів лікування, які отримували запропонований нами удосконалений лікувально-профілактичний комплекс. До ІІ клінічної підгрупи увійшли 30 пацієнток з рецидивною після оперативного лікування ЦІН ІІ, що отримували стандартизовані лікувально-профілактичні заходи.

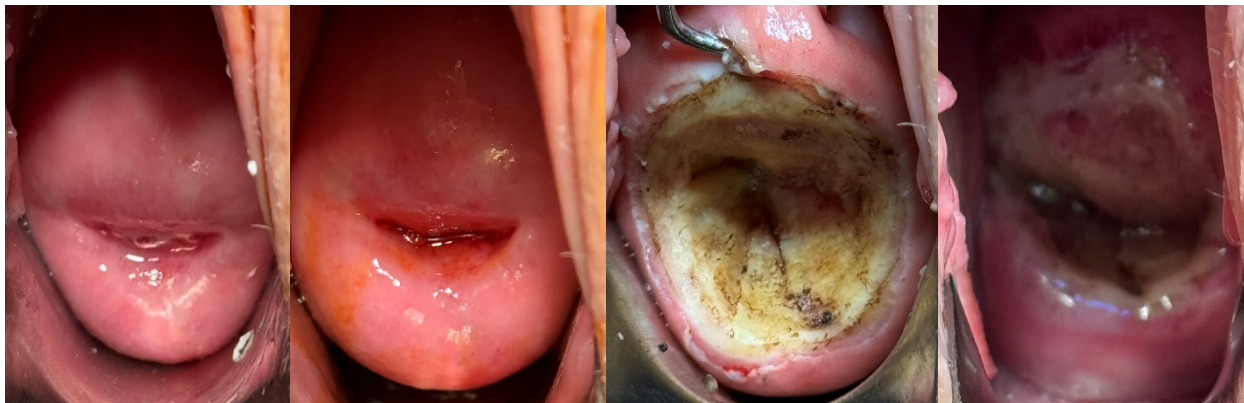
Після проведення протягом 3 місяців противірусної та імуномодуючої терапії із застосуванням купажу екстрактів трав пацієнткам ІІ клінічної підгрупи проводилась електроконізація патологічного осередку (зони трансформації) ШМ. В подальшому післяопераційна реабілітація здійснювалась шляхом використання з 3-ї післяопераційної доби вагінальних супозиторіїв з метилурацилом щодня протягом 20 днів.

Після передопераційної підготовки і нормалізації вагінального біоценозу у пацієнток І підгрупи застосовано запропонований нами оптимізований лікувально-профілактичний комплекс, що передбачав проведення радіохвильової конізації ШМ з подальшим патогістологічним дослідженням біоптату.

З метою профілактики рецидивів ЦІН ІІ та післяопераційної реабілітації пацієнткам І підгрупи у відповідності із запропонованим нами лікувально-профілактичним комплексом протягом 3-х місяців продовжували застосування фіто терапії купажем екстрактів трав внутрішньо по 1 капсулі 1 раз на добу перед вживанням їжі. Для прискорення репаративних процесів, профілактики вагінального дисбіозу щодня протягом 20 днів з 3 доби післяопераційного періоду

призначали вагінальні супозиторії з комбінацією природних інгредієнтів і рослинних речовин (1 супозиторій/1 раз на добу). Радіохвильову конізацію проводили у першу фазу менструального циклу із застосуванням парацервікальної інфільтративної анестезії ін'єкціями 2,0 мл 2% розчину лідокаїну.

Оцінку клінічної ефективності лікування жінок з ЦІН II проводили на підставі комплексного обстеження.



До обробки
водним
розчином
Люголя

Після обробки
водним
розчином
Люголя

Стан відразу після
проведення
радіохвильової
конізації ШМ з
використанням
апарату ЕХВЧ-120
«Надія-4»

Стан через 24
години після
проведення
радіохвильової
конізації ШМ

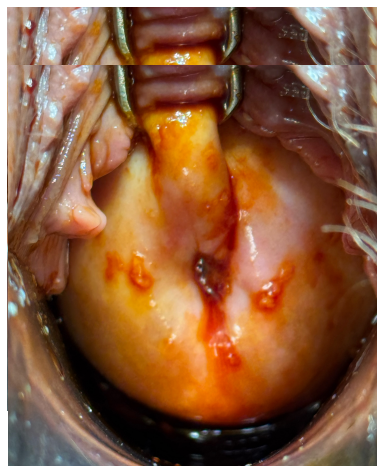
Рис. 5.1. Пацієнтка В., 49 р. Висновок ПАП-тесту методом рідинної цитології: HSIL (ЦІН II).

У процесі дослідження після оперативного лікування всі жінки проходили опитування щодо відчуття комфорту (за семибальною психометричною шкалою Р. Лайкерта). Первинний огляд після конізації проводили на 8-13 добу після відторгнення струпу. Наступний огляд із застосуванням кольпоскопії здійснювали через 6 тижнів після конізації, оскільки початкова епітелізація продовжується в середньому протягом 24-25 діб.

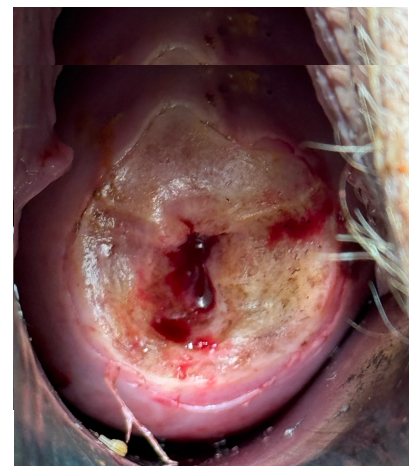
Моніторинг скарг і клінічних проявів під час післяопераційної реабілітації пацієнток з рецидивною ЦІН ІІ продемонстрував, що у 7 (23,3%) жінок ІІ клінічної групи перебіг перших 2-3 діб після електроконізації ШМ і базової місцевої терапії супроводжувався появою помірних кров'янистих виділень зі статевих шляхів, які також відзначались у 82 (6,7%) пацієнток зазначеної групи при відторгненні струпу. В цій групі пацієнток процес відторгнення струпу в середньому тривав $3,9 \pm 0,3$ доби і припадав на $10,7 \pm 0,9$ добу післяопераційного періоду. У разі виконання радіохвильової конізації ШМ кровомазання протягом першої доби післяопераційного періоду спостерігались лише в 1-му випадку серед пацієнток ІІ групи спостереження. Відторгнення фібринової плівки у пацієнток цієї групи починалось на $7,4 \pm 0,9$ добу після оперативного лікування і тривало протягом 1 доби, що супроводжувалось незначним кровомазанням лише у 2 (6,7%) пацієнток ($p < 0,05$). Через 6 тижнів подібних симптомів не було зареєстровано в жодному випадку у пацієнток обох груп.



До обробки
водним розчином
Люголя



Після обробки
водним розчином
Люголя



Стан відразу після
проведення
радіохвильової конізації
ШМ з використанням
апарату EXBCH-120
«Надія-4»

Рис. 5.2. Пацієнтка С., 47 р. ПАП-тест методом рідинної цитології: HSIL (ЦІН ІІ).

Таким чином, за терміном відторгнення струпу визначалась тенденція на пришвидшення початкової фази загоєння післяопераційної рани на тлі

запропонованого комплексу лікування. Так, у пацієнток I групи пришвидшення відторгнення струпу сягало в середньому 3,3 доби, що відбувалось майже в 1,4 рази швидше порівняно з пацієнтками II клінічної групи, які отримували базову стандартизовану терапію.

При оцінці клінічних симптомів після проведення конізації ШМ больові відчуття ниючого характеру внизу живота протягом перших 10-15 діб післяопераційного періоду періодично виникали у 7 (23,3%) жінок II підгрупи, що в 3,5 рази перевищувало подібний показник у пацієнток I підгрупи, який складав лише 6,6% (табл.5.6).

На рясні виділення (лімforeю) протягом 10-12 діб після електрохірургічного лікування, при яких пацієнтка використовувала 2-і і більше прокладок на добу, скаржились (8) 26,7% жінок II підгрупи, на відміну від 2 (6,6%) жінок I підгрупи після радіохвильової терапії. Через 6 тижнів рясні вагінальні виділення не визначались у жодної з обстежених пацієнток (табл.5.5)

Таблиця 5.5

Клінічні симптоми при оперативному лікуванні ЦІН II на 15 добу післяопераційного періоду (абс., %)

Клінічні симптоми	I клінічна підгрупа (n=30)	II клінічна підгрупа (n=30)
Больові відчуття	2 (6,7)	7 (23,3)*
Кров'янисті виділення	2 (6,7)	8 (26,7)*
Лімforeя	4 (13,3)	11 (36,7)*
Примітка: *- різниця показників достовірна відносно I підгрупи, $p < 0,05$		

В залежності від методу деструкції і післяопераційної реабілітації оцінювались терміни і ефективність епітелізації постопераційних дефектів на ШМ.

Ступінь епітелізації ШМ через 6 тижнів післяопераційного періоду у пацієнток груп спостереження визначали кольпоскопічно. Високий ступінь епітелізації (до 80-100% ранової поверхні ШМ) у 23 (76,7%) пацієнток I групи діагностовано в 1,9 рази частіше, ніж у 12 (40,0%) пацієнток II групи. При

визначенні середнього ступеня епітелізації (до 50-80% ранової поверхні ШМ) – спостерігалась зворотна тенденція – кількість жінок з епітелізацією середнього ступеня в II клінічній групі в 2 рази перевищувала даний показник в I групі, що складало 46,7% проти 23,3%, відповідно. Низький ступінь епітелізації ШМ констатовано у 13,3% пацієнток II клінічної групи, на відміну від пацієнток I групи, в якій не було виявлено жодного випадку низького ступеня епітелізації ШМ після проведення лікування ЦН II із застосуванням запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу (табл. 5.6).

Таблиця 5.6.

Ступінь епітелізації ШМ у жінок з ЦН II, асоційованої з ВПЛ, через 6 тижнів та через 3 місяці після оперативного лікування (абс., %)

Клінічна група	Ступінь епітелізації ШМ		
	Низький	Середній	Високий
Через 6 тижнів після оперативного лікування			
I підгрупа (n=30)	0 (0,0)	7 (23,3)	23 (76,7)
II підгрупа (n=30)	4 (13,3)*	41 (46,7)*	12 (40,0)*
Через 3 місяці після оперативного лікування			
I підгрупа (n=30)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (100)
II підгрупа(n=30)	0 (0,0)	4 (13,3)*	26 (86,7)*
Примітка: *- різниця показників достовірна відносно I підгрупи, $p < 0,05$			

В результаті використання запропонованого лікувально-профілактичного комплексу термін епітелізації ранової поверхні ШМ високого ступеня у жінок I групи припадав на $33,4 \pm 1,9$ добу проти $44,5 \pm 3,1$ доби у пацієнток II групи, тобто майже у 1,3 рази швидше, що доводить високу клінічну ефективність використання в комплексі з радіохвильовою конізацією вагінальних супозиторіїв з регенеруючою, антисептичною та протизапальною дією. Повний ефект епітелізації, коли кольпоскопічні ознаки багатошарового плоского епітелію визначались по всій площі екзоцервіксу ШМ, епітеліальний стик збережений, строма звичайна, судини задовільно реагували на 3% розчин оцтової кислоти,

проба Шиллера – позитивна, що відображає стан завершеного процесу епітелізації і якісної репарації ШМ, був діагностований через 3 місяці після оперативного лікування ШМ в комплексі з післяопераційною реабілітацією у всіх жінок I підгрупи проти 86,7% у пацієнток II підгрупи.

Таким чином, аналіз скарг і клінічних проявів після проведення оперативного лікування ШМ у жінок з рецидивною ЦІН II свідчить про високу ефективність радіохвильової терапії, що обумовлено відсутністю утворення опікового струпу, мінімальною травматизацією прилягаючих до патологічно зміненої ділянки неуражених тканин ШМ, відсутністю виражених больових відчуттів, значної кровотечі і лімфореї під час проведення оперативного лікування, протягом перших діб і при відторгненні фібринової плівки, термінами повної епітелізації постопераційних дефектів ШМ.

За результатами проведеного дослідження через 6 тижнів після радіохвильової терапії та запропонованого нами курсу реабілітаційної терапії у пацієнток I підгрупи визначено найвищу ефективність за ступенем суб'єктивного відчуття задоволення у порівнянні з пацієнтками II підгрупи. Суб'єктивно високий рівень задоволення (комфورتу) відзначали 26 (86,7%) жінок I підгрупи, що на 23,4% перевищує зазначений показник у респонденток II підгрупи, який становив 19 (63,3%) випадків. Середній рівень суб'єктивного задоволення відчували 4 (13,3%) та 8 (26,7%) пацієнток I та II підгруп, відповідно. Слід зазначити, що про дискомфортні відчуття – низький рівень задоволення – повідомили 3 (10,0%) пацієнтки II підгрупи, на відміну від пацієнток I підгрупи, серед яких не було зафіксовано жодного випадку дискомфорту та незадоволення під час перебігу післяопераційного періоду (Рис. 5.4, 5.5, табл.5.7).

Таблиця 5.7

Ступінь суб'єктивного відчуття комфорту після оперативного лікування ЦІН II за шкалою Р. Лайкерта (абс., %)

Клінічна підгрупа	Ступінь комфорту		
	0-3 (високий)	4 (середній)	5-7 (низький)

Через 6 тижнів після оперативного лікування			
I підгрупа (n=30)	26 (86,7)	4 (13,3)	0 (0,0)
II підгрупа (n=30)	19 (63,3)*	8 (26,7)*	3 (10,0)*
Через 3 місяці після оперативного лікування			
I підгрупа (n=30)	30 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
II підгрупа (n=30)	25 (83,3)*	5 (16,7)*	0 (0,0)
Примітка: *- різниця показників достовірна відносно I підгрупи, $p < 0,05$			

Під час опитування пацієнток через 3 місяці після проведеного оперативного лікування високий ступінь відчуття комфорту і задоволення (0-3 бали) відзначили 100% (30) жінок I клінічної підгрупи проти 83,3% (25) респонденток II підгрупи. Показник середнього ступеня відчуття комфорту і задоволення під час лікування (4 бали) у пацієнток II підгрупи становив 16,7%. Високий рівень суб'єктивного відчуття комфорту під час проведення радіохвильової конізації і протягом післяопераційної реабілітації при вагінальному застосуванні композиції біологічно активних рослинних компонентів є важливим критерієм психо-емоційної стабілізації і позитивного впливу на загальний стан здоров'я жінок з рецидивною ЦІН II в період післяопераційного відновлення.

При динамічному спостереженні за хворими протягом року після комплексного лікування неопластичних процесів ШМ, ми цікавилися скаргами, характером менструального циклу, можливими випадками рецидивів основного захворювання. На виділення зі статевих шляхів скаржились 7 (23,3%) пацієнток II підгрупи, на больові відчуття при статевому акті – 2 (6,7%) та 1 (3,3%) з жінок I підгрупи. Слід зазначити, що у всіх обстежених жінок характер менструальної функції не зазнав суттєвих змін. Протягом усього післяопераційного періоду нами не було зафіксовано підвищення температури тіла у жодної пацієнтки.

Аналіз вагінальної мікробіоти на підставі визначення лактобацил, проведений через 6 тижнів після оперативного лікування свідчить, що 23 (76,7%)

пацієнтки I підгрупи мали нормативні показники проти 17 (56,7%) жінок II підгрупи. Прояви дисбіозу визначались у 7 (23,3%) пацієнток I підгрупи, проти 13 (33,3%) II групи дослідження (табл. 5.9).

Таблиця 5.8.

Стан вагінального мікробіозу через 6 тижнів моніторингу після оперативного лікування у обстежених пацієнток (абс., %)

Підгрупи	Лактобактерії		
	Норма 10^6-10^8 КУО/мл	Помірно знижені 10^5-10^6 КУО/мл	Значно знижені $<10^5$ КУО/мл
I підгрупа (n=30)	23 (76,7)*	6 (20,0)	1 (3,3)
II підгрупа (n=30)	17 (56,7)	9 (30,0)	4 (13,3)
Примітка: *- різниця показників достовірна відносно II підгрупи, $p<0,05$			

При проведенні мікроскопії вагінальних виділень з урахуванням критеріїв Хей-Айсон через 6 тижнів після лікування ШМ у пацієнток I підгрупи, які з 3 по 20 день після проведення радіохвильової конізації ШМ застосовували запропоновані нами вагінальні супозиторії. Через 6 тижнів нормоценоз (I ст. чистоти) констатовано у 23 (76,7%), проміжний тип (II ст. чистоти) – відповідно у 6 (20,0%) пацієнток цієї групи. Стан БВ (III ст. чистоти) діагностований лише у 1 (3,3%) пацієнтки I підгрупи. У пацієнток II клінічної підгрупи, стан нормоценозу визначений у 14 (46,7%), проміжний тип – у 8 (26,7%), БВ – у 7 (23,3%), АВ – у 1 (3,3%) з обстежених жінок даної групи (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Мікроскопія вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон у жінок через 6 тижнів та 3 місяці після оперативного лікування ЦІН II (абс., %)

Клінічні підгрупи	Ступінь чистоти за критеріями Хей-Айсон			
	1-й	2-й	3-й	4-й
	Через 6 тижнів після оперативного лікування			
I підгрупа (n=30)	23 (76,7)	6 (20,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
II підгрупа (n=30)	14 (46,7)*	8 (26,7)*	7 (23,3)*	1 (3,3)

	Через 3 місяці після оперативного лікування			
I підгрупа (n=30)	25 (83,3)	5 (16,7)	0(0,0)	0(0,0)
II підгрупа (n=30)	18 (60,0)*	10 (33,3)*	2 (6,7)*	0(0,0)
Примітка: *- різниця показників достовірна відносно I підгрупи, $p<0,05$				

Проведення дослідження мікроскопії вагінального вмісту через 3 місяці виявило, що радіохвильова терапія не спричинила негативного впливу на біоценоз піхви у пацієнток I підгрупи. Слід зазначити, що після проведеного лікування суттєво покращилась мікроскопія вагінальних виділень у обстежених жінок обох груп спостереження. Проте, показники нормоценозу у пацієнток I підгрупи в 1,4 рази перевищували аналогічні у жінок II підгрупи спостереження, що становило 83,3% проти 60,0% пацієнток, відповідно до підгруп. Протилежна тенденція спостерігалась у разі визначення проміжного типу вагінального біоценозу, який діагностований у 5 (16,7%) жінок I підгрупи спостереження, на відміну від пацієнток II підгрупи, у яких цей показник майже в 2 рази перевищував відповідний показник пацієнток I підгрупи, що складало 33,3%, відповідно ($p<0,05$). Надзвичайно важливим є той факт, що у жодної пацієнтки I підгрупи, які після радіохвильової конізації застосовували вагінальні супозиторії з рослинним комплексом, не спостерігалось дискомфорту в піхві, індивідуальної непереносимості або алергічних реакцій, а також не виявлено порушення біоценозу піхви у вигляді БВ і АВ, що свідчить про підтримання лактофлори та антисептичний ефект застосованого лікувально-профілактичного комплексу. Однак у пацієнток II підгрупи 3-й ст. чистоти вагінальних виділень (БВ), діагностований у 2 (6,7%) випадках. Стан АВ (4-й ст. чистоти вагінальних виділень) також не виявлений у жодної пацієнтки зазначеної підгрупи.

Звертає на себе увагу, що ускладнень у вигляді гострих запальних процесів з боку піхви, придатків і тіла матки, значних кровотеч, деформацій ШМ і стриктур цервікального каналу не визначалось в жодному випадку у пацієнток обох підгруп через 6 тижнів та 3 місяця після проведеного лікування.

Через 6 місяців моніторингу нормоценоз діагностований у 26 (86,3%) пацієнток I підгрупи, які отримували оптимізований лікувально-профілактичний комплекс, у порівнянні з жінками II підгрупи зі стандартизованою терапією, у яких нормалізацію вагінального мікробіобіозу констатовано в 1,6 рази рідше, в 16 (53,3%) випадках, відповідно ($p<0,05$).

За результатами оцінки мікроскопії вагінальних виділень з урахуванням критеріїв Хей-Айсон через 12 місяців від початку призначеної терапії, стан нормоценозу досягнуто у 93,3% пацієнток I підгрупи, що в 2,3 рази частіше у порівнянні з пацієнтками II підгрупи (40,0%). Зазначені результати достовірно відображають позитивний антисептичний і протизапальний ефект запропонованого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Мікроскопія вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон через 6 та 12 місяців після операційного лікування ЦІН II (абс., %)

Підгрупи	Ступінь чистоти за критеріями Хей-Айсон			
	1-й	2-й	3-й	4-й
	Через 6 місяців після оперативного лікування			
I підгрупа (n=30)	26 (86,3)	4 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
II підгрупа (n=30)	16 (53,3)*	8 (26,7)*	6 (20,0)*	0 (0,0)
	Через 12 місяці в після оперативного лікування			
I підгрупа (n=30)	28 (93,3)	2 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
II підгрупа (n=30)	12 (40,0)*	14 (46,7)*	4 (13,3)*	0 (0,0)
Примітка: *- різниця показників достовірна відносно I підгрупи, ($p<0,05$)				

При проведенні розширеної кольпоскопії через 3 місяці після оперативного лікування рецидиву ЦІН II нормальна кольпоскопічна картина у переважної кількості обстежених жінок характеризувалась наявністю багатошарового епітелію по всій поверхні екзоцервіксу ШМ, відзначалась адекватна реакція судин на 3% розчин оцтової кислоти і позитивна проба Шиллера. Патологічні кольпоскопічні ознаки у пацієнток II клінічної підгрупи зустрічались в 2,8 рази частіше, що складало 36,7% проти 13,3%, відповідно ($p<0,05$). У пацієнток II підгрупи

аномальні кольпоскопічні ознаки I ступеня у вигляді оцтово-білого епітелію визначались в 2 рази частіше, ніжної мозаїки – в 4 рази частіше, ніж у пацієнток I підгрупи. Ніжну пунктацію діагностовано у 2 (6,6%) випадках лише в II підгрупі ($p<0,05$). Прояви судинної атипії при кольпоскопічному дослідженні через 3 місяці від початку терапії не виявлено в жодному випадку у жінок обох підгруп. Після нанесення розчину Люголя на ШМ у 3-х (10,0%) пацієнток II підгрупи визначались йод-негативні ділянки, що є характерною ознакою незрілої метаплазії або атрофії багатошарового плоского епітелію, особливо характерної для жінок перименопаузального віку на тлі гіпоестрогенії. Кольпоскопічні ознаки запалення у вигляді нерівного рель'єфу поверхні і локальної атрофії багатошарового плоского епітелію, гіперемії в ділянці зовнішнього вічка ШМ зустрічались в 5 разів частіше у пацієнток II підгрупи, яким проводилась стандартизована терапія, у порівнянні з пацієнтками I підгрупи, які застосовували розроблений лікувально-профілактичний комплекс ($p<0,05$) (табл.5.11).

Таблиця 5.11

Результати кольпоскопічного дослідження у обстежених пацієнток через 3 і 6 місяців після проведеного лікування (абс., %)

Показники	Підгрупи спостереження	
	I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=30)
Через 3 місяці після проведеного комплексного лікування		
Нормальна кольпоскопічна картина	26 (86,7)	19(63,3)*
Ніжний оцтово-білий епітелій	2(6,6)	4 (13,3)*
Ніжна мозаїка	1 (3,3)	4 (13,3)*
Ніжна пунктація	0 (0,0)	2 (6,7)
Йод-негативний епітелій	0 (0,0)	3 (10,0)*
Ознаки запалення	1 (3,3%)	5 (16,6)*
Через 6 місяців після проведеного лікування		

Нормальна кольпоскопічна картина	30 (100,0)	24 (80,0)*
Нижній оцтово-білий епітелій	0 (0,0)	0 (0,0)
Нижня мозаїка	0 (0,0)	0 (0,0)
Нижня пунктація	0 (0,0)	0 (0,0)
Йод-негативні ділянки	0 (0,0)	2 (6,7)
Ознаки запалення	0 (0,0)	4 (13,3)*
Примітка:* достовірні відмінності з показниками I підгрупи ($p < 0,05$)		

За 6 місяців після лікування результати кольпоскопії свідчили про відсутність грубого рубцювання на ШМ у пацієток обох клінічних підгруп, спостерігалось достовірне збільшення кількості випадків нормальних кольпоскопічних картин у пацієток I підгрупи – 30 (100,0%) випадків, у пацієток II підгрупи – 24 (80,0%). АКК у вигляді йод-негативних ділянок спостерігались у 2 (6,7%) пацієток цієї групи, та 4 (13,3%) випадки запального процесу ШМ.

Через 12 місяців після проведеного лікування аномальні кольпоскопічні зміни мали місце у 4 (13,3%) пацієток II клінічної підгрупи, які отримували стандартизовану терапію – в 2 (6,7%) випадках виявлено йод-негативні ділянки, в 2 (6,7%) – ознаки запальної реакції. У пацієток I підгрупи, що використовували запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс, патологічних кольпоскопічних ознак не виявлялось в жодному випадку. Отримані нами результати підтверджують доцільність включення в комплексну терапію ВПЛ-асоційованих форм ЦІН II фіто суміші з екстрактами трав на підготовчому етапі перед процедурою радіохвильової конізації ШМ та в періоді післяопераційної реабілітації у поєднанні з супозиторіями на основі інгредієнтів натурального походження для підвищення ефективності лікування та зниження частоти рецидивів ПВІ та передракових станів ШМ.

Аналіз показників цитологічного дослідження через 3 місяці після застосованої терапії виявив достовірне поліпшення якості цитологічної картини в обох групах нашого клінічного дослідження. Слід зазначити, що у пацієток обох

підгруп спостереження в жодному випадку не діагностовано високий ступінь ЦІН (HSIL). У 29 (96,7%) пацієток I підгрупи визначено результат PAP тесту NILM проти 20 (66,7%) пацієток II підгрупи, що відповідає нормальній цитологічній картині ($p < 0,05$). У 6 (20,0%) пацієток II підгрупи, які отримували стандартизовану терапію, діагностовано цитологічний результат LSIL (плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня), на відміну від пацієток I підгрупи, у яких не було жодного випадку виявлення LSIL. В 4 (13,3%) випадках у пацієток II підгрупи та в 1 (3,3%) випадку в I підгрупі визначено результат ASC-US (плоскоклітинна атипія неясного значення), що потребувало додаткового обстеження для диференціювання запального процесу або слабко вираженої дисплазії.

Через 6 місяців моніторингу нами отримано результати PAP тесту NILM, що свідчить про відсутність інтраепітеліального ураження ШМ або ознак запалення у 100,0 % жінок I підгрупи. Цей факт доводить високу ефективність радіохвильового методу лікування рецидивної ЦІН II у поєднанні з вагінальними супозиторіями, активні інгредієнти яких під час післяопераційної реабілітації виявляють регенераторні, антисептичні та протизапальні властивості. У пацієток II підгрупи спостереження, які після електроконізації ШМ отримували стандартизовану терапію, результат NILM діагностований у 24 (80,0%) пролікованих пацієток, результат LSIL виявлено у 2 (6,7%) та заключення ASC-US отримано у 4 (13,3%) пацієток цієї групи (табл.5.12).

Таблиця 5.12

Результати цитологічного дослідження через 3, 6, 12 місяців після проведеного лікування у обстежених жінок (абс.,%)

Клінічні підгрупи	Цитологічний тип			
	NILM	ASC-US	LSIL	HSIL
Через 3 місяці після проведеного лікування				
I група (n=30)	29 (96,7)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
II група (n=30)	20 (66,7)*	4 (13,3)*	6 (20,0)*	0 (0,0)
Через 6 місяців після проведеного лікування				

I група (n=30)	30 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
II група (n=30)	24 (80,0)*	4 (13,3)*	2 (6,7)*	0 (0,0)
Через 12 місяців після проведеного лікування				
I група (n=30)	30 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
II група (n=30)	25 (83,3)*	3 (10,0%)	2 (6,7)*	0 (0,0)
Примітка: *- різниця показників достовірна відносно I групи, (p<0,05)				

Через 12 місяців цитологічний контроль на тлі проведеного лікування продемонстрував тотальний регрес HSIL (ЦІН II) у жінок I підгрупи, які перейшли у категорію здорових із заключенням PAP тесту NILM. У 2 (6,7%) пацієнток II клінічної підгрупи діагностовано результати LSIL (ЦІН I), у 3 (10,0%) – результат ASCUS, що потребувало подальшого спостереження і лікування (p<0,05).

Оптимізація лікувальної тактики і післяопераційної реабілітації пацієнток із застосуванням запропонованого лікувально-профілактичного комплексу обумовлена перш за все стерилізуючим ефектом радіохвильової терапії, а також протизапальними, антимікробними і репаративними ефектами фітотерапії.

Оцінка імунологічних показників через 6 місяців від початку комплексної терапії відобразила ефективність призначеного оптимізованого лікувально-профілактичного комплексу, що відзначилось збільшенням кількості лімфоцитів, зокрема CD3-клітин в 1,2 рази, CD4-клітин в 1,3 рази по відношенню до пацієнток II підгрупи, при зниженні CD8-клітин в 1,3 рази, підвищенням імуnoreгуляторного індексу (CD4/CD8) в 1,5 рази значення якого відповідали показникам групи контролю (p<0,05) (табл. 5.13).

Таблиця 5.14

Стан клітинного і гуморального імунітету у жінок з ЦІН II на тлі папіломавірусної інфекції через 6 місяців після оперативного лікування (M±m)

Показник	Групи спостережень		
	Контрольна група (n=38)	I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=30)
CD3, %	51,2±2,31	50,9±3,38	44,1±2,31* **

CD4, %	40,02±2,35	39,8±2,96	33,7±1,3* **
CD8, %	21,91±1,06	22,02±0,96	27,03±1,2* **
CD72, %	7,8±0,25	7,9±0,16	8,2±0,67* **
CD4/ CD8	1,82±0,52	1,81±0,15	1,24±0,79* **
IgM, г/л	2,23±0,19	2,36±0,64	3,01±0,25* **
IgA, г/л	1,98±0,1	1,91±0,08	1,61±0,08* **
IgG, г/л	9,51±0,78	9,96±0,69	11,6±0,76* **
sIgA, мг/л	46,3±2,98	47,6±2,31	38,7±1,12* **
Примітки:* - різниця достовірна відносно контрольної групи (p<0,05); ** - різниця достовірна відносно І групи (p<0,05)			

Якщо під час проведення імуномодулюючої терапії із застосуванням фіто суміші з метою стабілізації імунологічного статусу ВПЛ-позитивних жінок з ЦІН II на етапі передопераційної підготовки спостерігалось достовірне зниження рівнів ІЛ-1 β у 2,2 рази, ФНП- α у 3,2 рази у периферичній крові та підвищення рівня sIgA у вагінальному секреті в 1,5 рази порівняно з пацієнтками контрольної групи, то через 6 місяців у разі застосування фітотерапії протягом 3-х місяців післяопераційного періоду поєднано з вагінальними супозиторіями на основі біологічно активних природних інгредієнтів у пацієнток І підгрупи визначалось достовірне зниження рівнів ІЛ-1 β у 3,4 рази, ФНП- α у 5,2 рази у периферичній крові та підвищення рівня sIgA у вагінальному секреті в 1,9 рази, у порівнянні з показниками до імунокорекції в передопераційному періоді (p<0,05) (табл.5.14).

Аналіз показників інтерференового статусу продемонстрував, що в результаті проведення комплексної терапії у пацієнток І підгрупи рівні IgA, IgM, IgG та sIgA відповідали показникам контрольної групи. Слід зазначити, що у пацієнток II клінічної підгрупи, які отримували імуномодельюючу терапію із застосуванням запропонованого купажу екстрактів трав протягом 3-х місяців лише у передопераційному періоді, показники рівнів прозапальних цитокінів, імуноглобулінів, альфа- та гама-інтерферонів у сироватці крові та цервікальному

слизу статистично достовірно не відрізнявся від попередньо отриманих результатів (табл.5.15).

Таблиця 5.15

Характеристика інтерферонового статусу у жінок з ЦНН II через 6 місяців моніторингу після проведеного лікування (пг/мл)

Показники	Групи обстежених		
	I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=30)	Контрольна (n=38)
ІФН- α	80,2 $\pm$ 4,1	64,15 $\pm$ 3,2* **	82,3 $\pm$ 4,36
ІФН- γ	24,16 $\pm$ 2,3	31,16 $\pm$ 2,31* **	22,6 $\pm$ 1,72
ІЛ-1 β	23,2 $\pm$ 2,6	36,12 $\pm$ 2,68* **	22,2 $\pm$ 0,18
ФНП- α	12,4 $\pm$ 1,3	19,2 $\pm$ 1,03* **	11,3 $\pm$ 0,06
Примітка:* - відмінності достовірні з показниками контрольної групи (p<0,05); ** - відмінності достовірні з показниками I підгрупи (p<0,05)			

Аналіз впливу комбінованої терапії на показники системного і локального імунітету через 6 і 12 місяців після початку лікування вказує, що додавання імунокоригуючої терапії сприяє нормалізації показників цитокінів та інтерферонів, які забезпечують регуляцію імунних реакцій (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Характеристика інтерферонового статусу обстежених жінок з ЦНН II через 12 місяців моніторингу після проведеного лікування (пг/мл)

Показники	Групи обстежених		
	I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=30)	Контрольна (n=38)
ІФН- α	81,1 $\pm$ 4,9*	70,1 $\pm$ 3,9* **	82,3 $\pm$ 4,36
ІФН- γ	23,18 $\pm$ 2,3*	29,16 $\pm$ 2,51*	22,6 $\pm$ 1,72
ІЛ-1 β	19,8 $\pm$ 1,8*	31,21 $\pm$ 2,3* **	22,2 $\pm$ 0,18
ФНП- α	10,9 $\pm$ 0,7*	16,4 $\pm$ 1,09* **	11,3 $\pm$ 0,06
Примітка:* - відмінності достовірні з показниками контрольної групи; ** - відмінності достовірні з показниками I підгрупи (p<0,05)			

Таким чином, результати проведених досліджень вказують на те, що складові фіто суміші з екстрактами трав сприяють синтезу ендогенних альфа-і гамма-інтерферонів до фізіологічно активного рівня, підвищуючи неспецифічний захист організму проти вірусних і бактеріальних інфекцій. Слід підкреслити, що при цьому імуностимулююча активність екстрактів не викликає рефрактерності імунної системи, що доводять результати наших досліджень під час моніторингу протягом 6 і 12 місяців.

ВПЛ-тестування – надійний критерій щодо виліковування ВПЛ-асоційованих ЦІН ІІ, оскільки чутливість ВПЛ-тесту при ідентифікації залишкових або рецидивних проявів ЦІН ІІ в контексті прогнозування негативного результату суттєво перевищують цитологічний контроль. При порівнянні інфікування висококанцерогенними генотипами (ВКГ) ВПЛ серед жінок різних вікових категорій найвищим цей показник був у жінок віком 45-50 років (64,1%), що пов'язано, насамперед, з низькою спонтанною елімінацією вірусу, тривалим персистуванням ВПЛ на тлі хронічних рецидивуючих запальних урогенітальних процесів, при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ і високому вірусному навантаженні.

При контролі ВПЛ-статусу у пацієнток обстежуваних груп методом ПЛР в режимі реального часу через 6 місяців після проведеного лікування позитивний ВПЛ статус підтверджено у 14 (46,7%) пацієнток ІІ підгрупи, що майже в 1,8 рази перевищує аналогічний показник в І підгрупі дослідження, в якій зазначений результат діагностовано у 8 (26,7%) обстежених ($p < 0,05$). Аналіз кратності інфікування ВПЛ ВКР (у відсотках до загальної кількості обстежених жінок) виявив, що через 6 місяців моніторингу на моноінфікування приходилось 5 (16,7%) випадків в І клінічній підгрупі, що в 1,7 рази перевищувало подібний показник в ІІ підгрупі обстежених – 3 (10,0%). Серед обстежених жінок мультиінфікування асоціацією двох ВК генотипів ВПЛ достовірно діагностувалось лише в 1 (3,3%) випадку у пацієнток І підгрупи проти 10 (33,3%) в ІІ клінічній підгрупі ($p < 0,05$), трьох і більше – тільки у 1 (3,3%) пацієнтки в ІІ підгрупі. Можна припустити, що

інфікування декількома типами ВПЛ ВКР сприяє персистувальному перебігу ПВІ та менш сприятливому прогнозу щодо терапії (табл.5.17).

Таблиця 5.17

Оцінка кратності інфікування вірусом у ВПЛ-позитивних жінок через 3, 6 і 12 місяців моніторингу після комплексного лікування ЦІН II, (абс., %)

Кратність інфікування	I підгрупа (=30)			II підгрупа (=30)		
	3 міс.	6 міс.	12 міс.	3 міс.	6 міс.	12 міс.
Моно-інфікування	21(70,0)	5(16,7)	2(6,7)	9(30,0)*	3(10,0)*	3(10,0)*
Персистенція 2-х генотипів	9 (30,0)	3(10,0)	0(0,0)	19(63,3)*	10(33,3)*	3(10,0)*
Персистенція 3-х генотипів	0(0,0)	0 (0,0)	0(0,0)	2(6,6)*	1(3,3)	0(0,0)
Примітка:* відмінності достовірні з показниками I групи ($p<0,05$)						

В результаті проведеного дослідження через 3, 6 і 12 місяців від початку комплексної терапії нами виявлено різну схильність окремих типів ВПЛ до тривалої персистенції. Слід зазначити, що серед тривало персистуючих типів ВПЛ протягом всього періоду спостереження істотно домінував генотип ВПЛ 16, діагностований у 11 (36,7%) жінок II підгрупи, який виявлявся майже на 27,0% частіше, ніж в I підгрупі – 3 (10,0%) жінки I групи. Інфікування ВПЛ 18 і ВПЛ 51 у пацієнок I підгрупи мало місце у 6,7% випадках, в той час у II підгрупі зазначені показники були у 2,0 та 2,5 рази вищими ($p<0,05$), що складало 13,3% та 16,6%, відповідно. Персистенцію генотипу ВПЛ-31 діагностовано у 2 (6,7%) пацієнок I підгрупи, що в 2,5 рази перевищувало відповідні показники у пацієнок II підгрупи – 5 (16,7%) (табл.5.18).

Таблиця 5.18

Результати діагностики генотипів ВПЛ у пацієнок з ЦІН II через 3 місяці після лікування (абс., %)

Генотипи виявлених вірусів	Підгрупи обстежених з ЦН II			
	I підгрупа (n=30)		II підгрупа (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
16	4	13,3	8	26,7
18	2	6,7	4	13,3
26	0	0,7	1	3,3
31	2	6,7	5	16,7
33	2	6,7	7	23,3
35	0	0,0	1	3,3
39	1	3,3	2	6,7
45	1	3,3	2	6,7
51	2	3,3	5	16,7
52	0	0,0	2	6,7
53	1	3,3	3	10,0
56	1	3,3	2	26,7
58	1	3,3	1	3,3
59	1	3,3	1	3,3
66	0	0,0	1	3,3
68	1	3,3	1	3,3
69	0	0,0	1	3,3
73	0	0,0	0	0,0
82	0	0,0	0	0,0

Через 6 місяців від початку проведення терапії вдалось домогтись зниження більшої кількості типів ВПЛ у пацієнток обох підгруп: генотипи ВПЛ 26, ВПЛ 45, ВПЛ 58, ВПЛ 53, ВПЛ 56, ВПЛ 58, ВПЛ 68, ВПЛ 69, ВПЛ 73, ВПЛ 82 елімінувались в 100% випадків, в той час як повна елімінація генотипів ВПЛ 33, ВПЛ 35, ВПЛ 39, ВПЛ 52, ВПЛ 53, ВПЛ 56, ВПЛ 59, ВПЛ 66 відбулась лише у

пацієнток І підгрупи. Кількість випадків вірусного ураження у пацієнток І підгрупи від початку проведення терапії зменшилась на 46,3% проти 27,6% в ІІ клінічній підгрупі, що вказує на вищу в 1,7 рази ефективність запропонованого нами лікувально - профілактичного комплексу (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Результати діагностики генотипів ВПЛ у пацієнток з ЦІН ІІ через 6 місяців після лікування (абс., %)

Типи виявлених вірусів	Групи спостереження			
	І підгрупа (n=30) 10 випадків		ІІ підгрупа (n=30) 37 випадків	
	Абс.	%	Абс.	%
16	3	10	11	36,7
18	2	6,7	4	13,3
26	0	0,0	0	0,0
31	2	6,7	5	16,7
33	0	0,0	3	10,0
35	0	0,0	1	3,3
39	0	0,0	2	6,7
45	0	0,0	0	0,0
51	1	3,3	3	10,0
52	0	0,0	2	6,7
53	1	3,3	2	6,7
56	1	3,3	2	6,7
58	0	0,0	0	0,0
59	0	0,0	1	3,3
66	0	0,0	1	3,3
68	0	0,0	0	0,0
69	0	0,0	0	0,0
73	0	0,0	0	0,0

82	0	0,0	0	0,0
----	---	-----	---	-----

Аналіз розподілу вірусного навантаження серед ВПЛ ВКР позитивних жінок з рецидивною ЦІН II після проведення противірусної та імуномодуючої терапії із застосуванням рослинного комплексу екстрактів трав на підготовчому передопераційному етапі продемонстрував, що у дослідженні переважали пацієнтки з низькою кількістю копій ДНК ВПЛ – 61,3% (38), що може свідчити про відсутність прямої залежності між активністю вірусного навантаження і ступенем ЦІН у зв'язку з інтеграцією ДНК вірусу в хромосому епітеліоциту, коли вірус втрачає здатність до репродукції.

Результати генотипування ДНК ВПЛ ВКР, які відображають динаміку вірусного навантаження через 3, 6, 12 місяців після проведеної комплексної терапії, наведено у таблиці 5. 20.

Таблиця 5.20

Розподіл вірусного навантаження у жінок з персистенцією ВПЛ через 3, 6 та 12 місяців від початку лікування (абс.,%)

Параметри обстеження	Підгрупи спостереження			
	І підгрупа (n=30)		II підгрупа (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Через 3 місяці після комплексної терапії				
ДНК ВПЛ 3< lg	24	80,0	16	53,3*
ДНК ВПЛ 3-5 lg	5	16,7	11	36,7*
ДНК ВПЛ >5 lg	1	3,3	3	10,0*
Через 6 місяців після комплексної терапії				
ДНК ВПЛ 3< lg	7	23,3	11	36,7*
ДНК ВПЛ 3-5 lg	1	3,3	3	10,0*
ДНК ВПЛ >5 lg	0	0,0	0	0,0
Через 12 місяців після комплексної терапії				
ДНК ВПЛ 3< lg	1	3,3	7	23,3*

ДНК ВПЛ 3-5 lg	0	0,0	1	3,3*
ДНК ВПЛ >5 lg	0	0,0	0	0,0
Примітка:* - достовірні відмінності з показниками I підгрупи ($p<0,05$)				

Через 3 місяці від початку лікування активність до 3 lg превалювала у пацієток як I, так і II підгрупи, проте кількість випадків з вірусним навантаженням ДНК ВПЛ $3<lg$ у жінок в I підгрупі була більшою в 1,5 рази, ніж в II підгрупі, що становило 80,0% проти 53,5%, відповідно ($p<0,05$). Протилежну тенденцію відзначено у разі вірусного навантаження 3-5 lg – у жінок I підгрупи кількість випадків клінічно значимим вірусним навантаженням була в 2,2 рази меншою, ніж в II підгрупі (16,7% проти 36,7%, відповідно). Вірусне навантаження ($>5\lg$) діагностовано у 3 (10,0%) пацієток II підгрупи, що виявлялось в 3 рази частіше, у порівнянні з пацієтками I підгрупи.

Через 6 місяців від початку комплексної терапії нами виявлено позитивну динаміку щодо рівня вірусного навантаження у пацієток обох підгруп: клінічно значиме вірусне навантаження діагностовано в 1(3,3%) випадку в I підгрупі та в 3 (10,0%) в II підгрупі, при відсутності вірусного навантаження ДНК ВПЛ $>5\lg$ ($p<0,05$).

Після 6 місяців спостереження кліренс ВПЛ відзначався в 1,6 рази частіше: у 22(73,3%) пацієток I клінічної підгрупи, порівняно з жінками II підгрупи, у яких елімінація ВПЛ відбулась в 14 (46,7%) випадках ($p<0,05$).

Через 12 місяців за результатами ретестування у пацієток I підгрупи відбулась практично тотальна елімінація ВПЛ – у 29 (96,7%) за рахунок позитивних ефектів радіохвильової конізації у поєднанні з інгібуючим впливом флавоноїдів рослинного комплексу на синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах, що унеможливорює реплікацію вірусу, на відміну від пацієток зі стандартизованою терапією, у яких позитивний ВПЛ статус був підтверджений у 8 (26,6%) випадках, що може свідчити про персистенцію ПВІ. Відсутність повного ефекту лікування від ВПЛ може бути обумовлено з персистенцією вірусу поруч з ділянкою ураження

в незміненому епітелії ШМ, що не видалився під час оперативного лікування, або у разі реінфекції (табл.5.21).

Таблиця 5.21

Результати діагностики генотипів ВПЛ у пацієток з ЦН II через 12 місяців після лікування (абс., %)

Типи виявлених вірусів	Групи спостереження			
	І група (n=30) 10 випадків		ІІ група (n=30) 37 випадків	
	Абс.	%	Абс.	%
16	1	3,3	4	13,3
18	0	0,0	1	3,3
26	0	0,0	0	0,0
31	0	0,0	1	3,3
33	0	0,0	1	3,3
35	0	0,0	0	0,0
39	0	0,0	0	0,0
45	0	0,0	0	0,0
51	0	0,0	1	3,3

Таким чином, при оцінці патогенетичних механізмів загоєння після оперативного втручання на ШМ у пацієток з ПВІ, лікувальні заходи були проведені на тлі інтеграції вірусу в клітинний геном при його переході з епісомальної стадії розвитку в інтегративну. При скомпроментованій системі контролю клітинного циклу відбувається уповільнення диференціювання епітеліоцитів, персистенція клітин з порушеною реплікацією в фазі проліферації. Тривала персистенція може призводити до вислизання вірусу з під імунного контролю, що унеможливорює спонтанну ремісію і знижує ефективність лікувальних заходів. Проте, використання радіохвильової конізації з включенням до складу лікувально-профілактичного комплексу купажу рослинних екстрактів та вагінальних супозиторіїв на основі інгредієнтів натурального походження з доведеною імуностимулюючою, протівірусною, антисептичною, протизапальною

та регенераторною дією, продемонструвало високу клінічну ефективність терапії ПВІ, адекватну безпеку і переносимість, сприяння зниженню рівня стресу у разі рецидивної ЦІН ІІ у жінок перименопаузального віку, що доводить доцільність включення в схему лікування ВПЛ-асоційованих форм рецидивної ЦІН ІІ запропонованого комплексу для підвищення ефективності лікування та зниження частоти рецидивів ПВІ та передракових станів шийки матки.

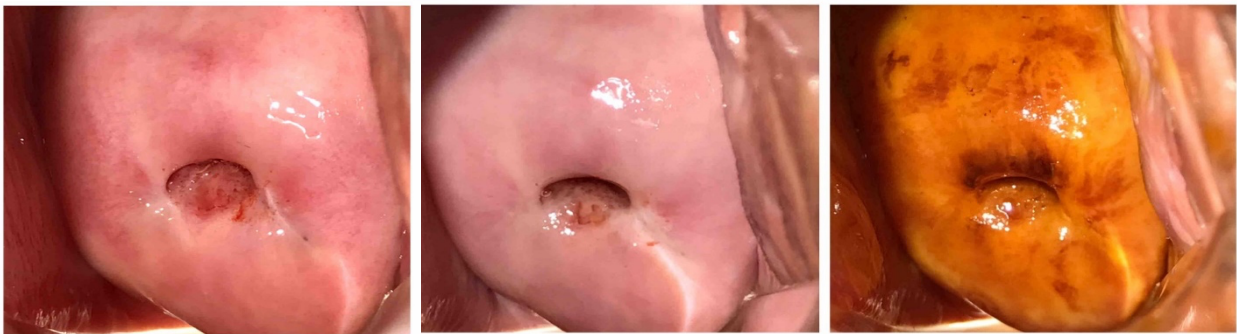


Рис. 5.2. Пацієнтка Я., 49 р. Адекватна кольпоскопічна картина. ШМ вкрита багатошаровим плоским епітелієм. Стан після радіохвильової конізації (2022 р.).

При динамічному спостереженні за хворими через 6 і 12 місяців після комплексного лікування неопластичних процесів ШМ, ми цікавилися скаргами, характером менструального циклу, можливими випадками рецидивів основного захворювання. На патологічні виділення зі статевих шляхів скаржились 7 (23,3%) пацієнток, на больові відчуття при статевому акті – 2(6,7%) пацієнтки ІІ підгрупи та 1 (3,3%) пацієнтка І підгрупи. Слід зазначити, що у всіх обстежених жінок характер менструальної функції не зазнав суттєвих змін.

Цікавими, на наш погляд, були результати визначення електрокінетичної активності клітин плоского епітелію ШМ у пацієнток груп спостереження через 6 місяців після проведеного лікування: у пацієнток з ВПЛ-асоційованою рецидивною ЦІН ІІ кількість рухомих клітин плоского епітелію ШМ збільшилась, що говорить про стабілізацію процесів метаболізму в них, але в кожній групі темп росту мав свої відмінності (рис. 5.3).

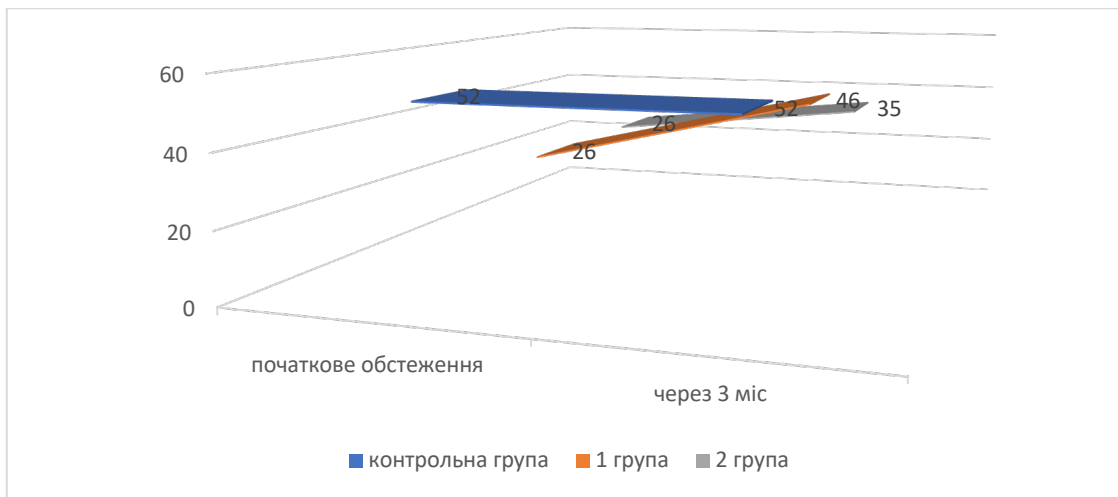


Рис. 5.3. Відсоток рухомих клітин у групах дослідження (вісь Y-% від загальної кількості)

Динаміка визначення відсотку рухомих клітин плоского епітелію у жінок на тлі лікування в групах дослідження статистично довела, що не дивлячись на однакові початкові показники, у жінок I підгрупи, які отримували запропоновану нами терапію, цей показник мав більш позитивну динаміку, ніж у жінок II підгрупи: у жінок I підгрупи через 3 місяці після проведеного нами лікування кількість рухомих клітин плоского епітелію ШМ становила 46% проти 35% в II підгрупі.

Слід зазначити, що в II підгрупі обстеження, показник відсотку рухомих клітин мав подібну тенденцію, але не досягав показників у жінок контрольної групи, що свідчить про необхідність тривалого часу (більше 3-х місяців) на відновлення відсотку рухомих клітин плоского епітелію.

При визначенні швидкості пробігу ядра клітини, нами встановлено, що нормалізація швидкості руху ядра клітин після лікування у обстежених жінок свідчить про збільшення заряду ядер, що є наслідком стабілізації клітинних і субклітинних мембран, нормалізації метаболічного стану, а також активації місцевого імунітету (рис. 5.4).

При аналізі отриманих даних визначалась загальна тенденція – у жінок I підгрупи, яка отримувала запропоновану нами терапію, ці показники мали більш позитивну динаміку, ніж у жінок II підгрупи.

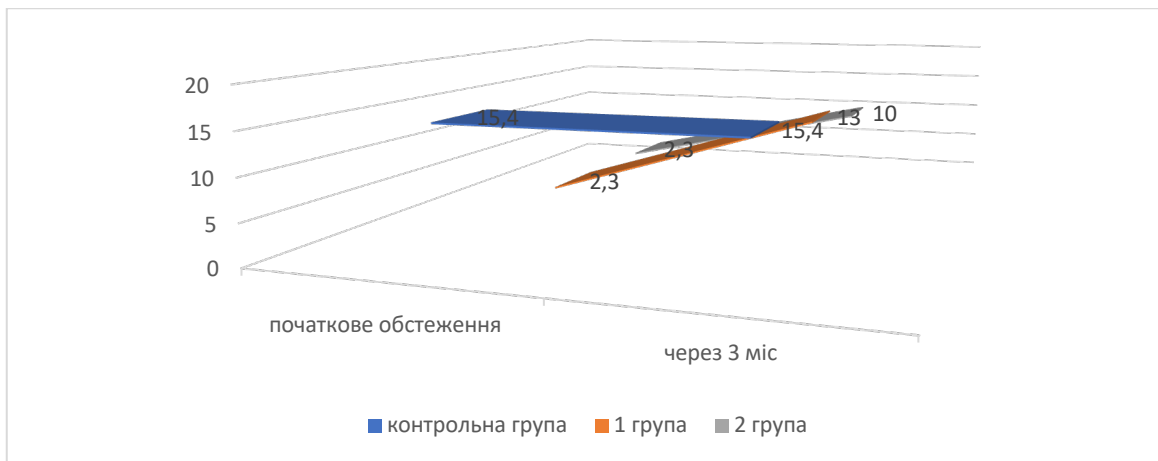


Рис. 5.4. Показники середньої швидкості пробігу ядра клітини плоского епітелію ШМ в групах дослідження (вісь Y-мкм/с)

Одним з інтегральних показників електрокінетичних характеристик клітин плоского епітелію є відношення амплітуди зсуву плазмолем до амплітуди зсуву ядер. Згідно з нашими даними (рис. 5.5), нормалізація цього критерію має односпрямований характер з іншими характеристиками електрокінетичних властивостей клітин плоского епітелію.

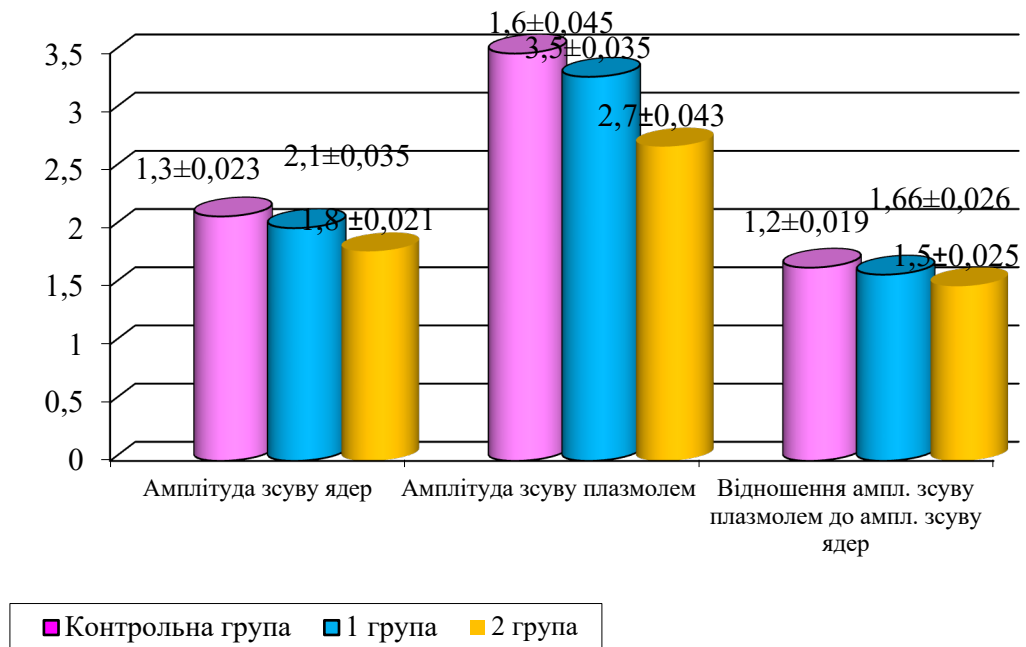


Рис. 5.5. Показники амплітуди зсуву ядер, амплітуди зсуву плазмолем, відношення амплітуда зсуву плазмолем/амплітуда зсуву ядер у обстежених жінок через 6 місяців після лікування (вісь Y-мкм)

Проведені дослідження визначили чітку й достовірну тенденцію у жінок I підгрупи: нормалізація даного коефіцієнту спостерігалась скоріше, і вже через 3 місяці після лікування була майже в межах норми, тоді як у хворих II підгрупи ми визначили зниження даного коефіцієнту (рис. 5.5).

Показники швидкості пробігу ядра клітини, амплітуди зсуву ядра і амплітуди зсуву плазмолемі чітко корелюють з іншими показниками електрокінетичних характеристик клітин епітелію ШМ, провести оцінку ефективності методів лікування рецидивів ЦІН.

З метою визначення ефективності запропонованої терапії ми оцінили рівень соціальної адаптації за методикою Холмса і Раге у пролікованих жінок. За результатами оцінювання рівня соціальної адаптації за методикою Холмса і Раге після проведеного лікування можна зробити висновок, що у пацієток I підгрупи через 6 місяців після проведеного комплексного лікування низького ступеню опору стресу ми не виявили в жодному випадку. Показники високого ступеню опору стресу у жінок цієї підгрупи в 1,9 рази перевищували аналогічні у пацієток II підгрупи – 19 (63,3 %) проти 10 (33,3%), відповідно. Пороговий рівень опору стресу навпаки визначався у 2,2 рази частіше в пацієток II підгрупи, ніж в I підгрупі, що складало 13 (43,3%) проти 6 (20,0%) випадків, відповідно ($p < 0,05$). У пацієток II підгрупи, які отримували стандартизовану терапію, низький рівень опору стресу зафіксовано частіше в 1,4 рази у порівнянні з пацієтками I підгрупи та в 2,2 рази, ніж в групі контролю ($p < 0,05$).

На підставі проведеного аналізу ми виявили суттєве покращення психоемоційного стану жінок у процесі лікування, про що свідчить позитивна зміна показників, особливо I підгрупи, які отримували запропоновану нами лікувально-профілактичний комплекс, показники яких наближались до таких у здорових жінок (табл.5.21).

Таблиця 5.22

Ступені психоемоційного стресу у обстежених жінок за методикою Холмса і Раге через 6 і 12 місяців після лікування, (абс., %)

	Групи обстежуваних жінок
--	--------------------------

Ступені опору стресу	I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=30)	Контрольна(n=38)
Через 6 місяців після лікування			
Високий	19 (63,3)	10 (33,3)*	22 (57,9)
Пороговий	6 (20,0)*	13 (43,3)*	12 (31,6)
Низький	5 (16,7)	7 (23,3)*	4 (10,5)
Через 12 місяців після лікування			
Високий	20 (66,6)*	13 (43,3)*	22 (57,9)
Пороговий	8 (26,7)*	11 (36,7)	12 (31,6)
Низький	2 (6,7)	6 (20,0)*	4 (10,5)
Примітка: *-різниця достовірна з показниками контрольної групи ($p<0,05$)			

Аналіз результатів обстеження жінок через 12 місяців відображає позитивну динаміку показників рівнів опору стресу в обох підгрупах дослідження, зокрема стосовно порогового ступеня, які були співставними з показниками контрольної групи. Звертає на себе увагу, що через 6 та 12 місяців після проведеного лікування ЦІН II, достовірного покращення показників, які відображають низький рівень опору стресу, у жінок II групи не спостерігалось, що свідчить про високий рівень вразливості і нестабільності даного контингенту пацієнток.

В результаті проведеного лікування відзначено позитивну динаміку щодо клімактеричних проявів у обстежених пацієнток: через 12 місяців після комплексної терапії прояви астено-невротичного синдрому (перепади настрою, відчуття жару, депресивний стан, нервозність, порушення сну, тахікардія) у пацієнток II підгрупи, які отримували стандартизовану терапію, виявлялись в 1,6 рази частіше, ніж в I підгрупі обстежених з оптимізованим лікувально-профілактичним комплексом, що становило 13 (43,3%) проти 8 (26,7%) ($p<0,05$).

Звертає на себе увагу той факт, що після проведеної терапії прояви ГУМС (відчуття сухості та дискомфорту в піхві, порушення сечовипускання, болючість при статевих стосунках), які мали найбільшу вираженість серед жінок вікової категорії 49-55 років, у пацієнток I підгрупи визначались в 1,9 рідше, ніж у жінок

II підгрупи – 7 (23,3%) випадків проти 13 (43,3%), що є відображенням позитивного впливу і значної ефективності запропонованого нами лікувально профілактичного комплексу. Зменшення проявів ГУМС сприяло відновленню гармонійних статевих стосунків – невід’ємної складовою ЯЖ жінки, зокрема в період перименопаузи. Прояви сексуальних розладів (зміна сексуального бажання, поведінки і задоволення) у пацієнток I підгрупи визначались майже в 2 рази рідше, ніж в II підгрупі, що складало 6 (20,3%) та 12 (40,0%), відповідно ($p < 0,05$) (табл. 5.23).

Таблиця 5.23

Вираженість клімактеричних проявів у обстежених жінок за Менопаузальною рейтинговою шкалою (MRS) через 12 місяців після лікування (бали)

Симптоми	Групи жінок		
	I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=30)	Контрольна (n=38)
Припливи (підсилення відчуття жару, раптові напади пітливості)	3,0± 0,2	3,3± 0,3	2,8± 0,3
Порушення сну (тривожний сон, раннє пробудження, безсоння)	2,8± 0,3	3,5± 0,5	2,5± 0,5
Депресивний стан (плаксивість, апатичність, перепади настрою)	2,2± 0,1	3,0± 0,2	2,0 ±0,2
Підвищена дратівливість (нервозність, агресивність)	2,3± 0,5	3,1± 0,3	2,2 ±0,1
Фізичне і духовне виснаження (зниження загальної і розумової працездатності)	2,4 ±0,3	3,0±1,1	2,1± 0,2
Сексуальні проблеми (зміна сексуального бажання, поведінки і задоволення)	2,3 ±1,1	3,5 ±1,2	2,1 ±0,2
Порушення сечовипускання (болісне, часте, мимовільне сечовипускання)	2,0± 0,1	2,8± 0,2	1,9± 0,1
Сухість піхви (відчуття сухості або печіння в піхві, болючість при статевих контактах)	2,1± 0,9	3,3± 1,4	2,0± 0,1

Скарги на ССС (серцебиття, тахікардія, відчуття стиснення в ділянці серця)	2,8± 1,2	3,2± 1,4	2,2± 0,4
Скарги на болі в суглобах і м'язах	2,5± 0,9	2,9± 1,3	2,1 ± 0,3
Сумарне значення	24,4±1,9	31,6±2,8	21,9±2,3
Примітка*- різниця вірогідна відносно пацієток контрольної групи (p< 0,05)			

Отже, показник сумарного значення клімактеричних проявів згідно анкетування за шкалою MRS через 12 місяців після проведеної комплексної терапії рецидивної ЦІН II у пацієток I групи був меншим в 1,3 рази у порівнянні з II підгрупою, що становило 24,4±1,9 та 31,6±2,8, відповідно. Аналіз сумарного значення клімактеричних проявів після проведеного лікування свідчить, що у пацієток I підгрупи цей показник достовірно не відрізнявся від значень в контрольній групі. У жінок II підгрупи показник сумарного значення клімактеричних проявів в 1,4 рази перевищував контрольні значення – 31,6±2,8 та 21,9±2,3, відповідно. (табл. 5.23).

При оцінці клінічної ефективності лікування пацієток з ЦІН II із застосуванням стандартизованої та оптимізованої терапії ми порівнювали показники згідно шкали якості життя SF-36 через 6 та 12 місяців після проведеного лікування.

Проведення опитування через 6 місяців після проведеного лікування щодо визначення значень показників фактору фізичної активності (PF), фізичних проблем в обмеженні рольового функціонування (RP), інтенсивності больового фактору (BP), а також сприйняття загального стану здоров'я (GH) показало підвищення оцінки в балах зазначених показників у пацієток I підгрупи в середньому на 10-16% (p<0,05), на відміну від пацієток II підгрупи, у яких через 6 місяців після проведення стандартизованої терапії не було виявлено достовірних відмінностей при оцінці зазначених показників (табл.5.24).

Позитивну динаміку в показниках шкали здоров'я SF-36 нами виявлено при оцінці загального показника психічного компонента здоров'я через 6 місяців від

початку лікування, який у пацієнток I підгрупи збільшився на 24,6%, що в 1,6 рази перебільшує зазначений показник у жінок II підгрупи, який збільшився протягом 6 місяців лікування на 15,6% ($p < 0,05$).

Таблиця 5.24

Середні показники шкали якості життя SF-36 у обстежених жінок через 6 місяців після лікування ($M \pm m$)

Субсфери шкал	Підгрупи жінок			
	I (n=30) до лікування	I (n=30) після лікування	II (n=30) до лікування	II(n=30)після лікування
PF–фізичний фактор	67,2± 6,1	74,1± 7,1*	68,2± 5,9	69,4± 5,8
RP–рольове функціонування	70,1± 6,2	79,9± 7,8*	70,9 ±6,3	72,1± 6,9^
BP–фізичний біль	60,1± 5,2	76,6± 7,1*	59,9± 5,1	63,1± 6,0*
GH–загальний стан здоров'я	70,1± 6,6	79,8± 6,9*	69,8± 6,1	72,9± 7,0
VT–життєва активність	73,9± 7,6	82,4± 7,2*	74,1± 7,6	77,1± 7,8^
SF–соціальний фактор	61,9± 5,6	74,2± 7,1*	62,1± 6,1	67,2± 6,6
RE–рольове емоційне функціонування	48,6± 4,6	72,4± 7,1*	47,9± 4,6	63,4± 5,7*^
MH–психічне здоров'я	46,6± 4,2	70,6± 6,1*	46,9± 4,3	67,4± 5,8*
RH–фізичний компонент здоров'я	71,9± 6,9	81,5±7,6*	72,9± 7,1	76,2± 7,8
MH–психічний компонент здоров'я	54,6±5,2	79,2±7,6*	53,7±5,1	69,3±6,1*^

Примітка: *- різниця достовірна відносно пацієток I підгрупи до лікування ($p < 0,05$);
 ^- різниця достовірна відносно пацієток I підгрупи після лікування ($p < 0,05$)

Через 12 місяців після проведеного лікування оцінка показників згідно шкали здоров'я SF-36 виявила суттєве покращення показників фізичного (РН) та психічного (МН) компонентів здоров'я у пацієток обох груп обстеження. Показник РН у пацієток I підгрупи збільшився на 23,9% – від $71,7 \pm 6,9$ балів на початку лікування до $95,6 \pm 8,9$ балів через 12 місяців після застосування запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу. У пацієток II підгрупи, які отримували стандартизовану терапію, ми відзначили менш суттєве підвищення показника РН – на 10,2% ($72,9 \pm 7,1$ проти $83,1 \pm 8,1$ балів), відповідно до та після проведеного лікування ($p < 0,05$). Зазначена тенденція підвищення загального показника РН у обстежених пацієток відображає пропорційне достовірне підвищення значень складових РН – PF, RP, BP та GH у пацієток I та II підгруп ($p < 0,05$) (табл.5.25).

Загальний показник психічного компоненту здоров'я (МН) у пацієток I підгрупи в процесі лікування збільшився на 37,6% (від $54,6 \pm 5,2$ до $92,2 \pm 8,9$ балів), у порівнянні з жінками II підгрупи, у яких цей показник збільшився на 26,6% (з $53,7 \pm 5,1$ до $80,3 \pm 7,4$ балів) через рік після його застосування ($p < 0,05$), з урахуванням аналогічної тенденції щодо збільшення значень показників складових МН – життєвої активності (VT), соціального функціонування (SF), рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE), психічного здоров'я (МН) ($p < 0,05$) (табл.5.25).

Таблиця 5.25

Середні показники якості життя за шкалою SF-36 у обстежених жінок через 12 місяців після лікування, ($M \pm m$)

Субсфери шкал	Підгрупи жінок			
	I (n=30) до лікування	I(n=30)після лікування	I (n=30) до лікування	II(n=30)після лікування

PF–фізичний фактор	67,2± 6,1	80,2± 7,6*	68,2± 5,9	74,1± 6,9
RP–рольове функціонування	70,1± 6,2	85,1± 7,8*	70,9 ±6,3	80,6± 7,8
BP–фізичний біль	60,1± 5,2	78,4± 7,2*	59,9± 5,1	70,2± 6,5*^
GH–загальний стан здоров'я	70,1± 6,6	90,8± 8,4*	69,8± 6,1	80,4± 7,6*^
VT–життєва активність	73,9± 7,6	93,4± 8,2	74,1± 7,6	83,4± 7,9*^
SF–соціальний фактор	61,9± 5,6	78,3± 7,2*	62,1± 6,1	70,1± 6,6*^
RE–рольове емоційне функціонування	48,6± 4,6	82,2± 8,1*	47,9± 4,6	71,3± 6,9*^
MN–психічне здоров'я	46,6± 4,2	78,8± 7,1*	46,9± 4,3	70,4± 6,8*^
RH–фізичний компонент здоров'я	71,7± 6,9	95,6±8,9*	72,9± 7,1	83,1± 8,1*^
MN–психічний компонент здоров'я	54,6±5,2	92,2±8,9*	53,7±5,1	80,3±7,4*^
Примітка: *- різниця достовірна відносно пацієток I підгрупи до лікування (p<0,05); ^ - різниця достовірна відносно пацієток I підгрупи після лікування (p<0,05)				

Таким чином, позитивний вплив запропонованого лікувально-профілактичного комплексу значно покращує ЯЖ пацієток перименопаузального віку під час лікування рецидивної ЦІН II, що знайшло відображення в позитивній динаміці показників шкали здоров'я SF-36 і клінічно проявлялось у збільшенні фізичної активності і працездатності. Покращення психічного здоров'я визначалось підвищенням соціальної активності і позитивної оцінки стану здоров'я завдяки зменшенню депресивних і тривожних станів з огляду щодо специфіки захворювання та можливості його рецидивування.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. T.G. Laskava, V.A. Beniuk, O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk, L.D. Lastovetska. Psychoemotional state quality of life of nullparous women with recurrent squamous epithelial exocervical epithelium in the perimenopausal period. Reproductive Health of

woman. Репродуктивне здоров'я жінки. № 5(60)/2022, 57-61. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265474>

2. Бенюк В., Гончаренко, В., Ласкава, Т., Щерба, О., Ластовецька, Л., Никонюк, Т., Майданник, І., & Веретельник Я. Особливості мікробіому піхви та функціональної активності епітеліальних клітин при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку./Репродуктивне здоров'я жінки, 2023, (4), 66–73. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285767>

3. Бенюк В., Гінзбург В., Гончаренко В., Никонюк Т., Ласкава Т., Усевич І., Россовська М. Фармакологічна корекція імунологічних порушень у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, асоційованою з папіломавірусною інфекцією. /Репродуктивне здоров'я жінки, (3), 68-76. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.306410>

4. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок перименопаузального віку. /«Здоров'я жінки», 2024, 5(174), 10-20. Фахове видання. <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/320195/310784>

РОЗДІЛ VI.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сьогодні з понад 300 відомих типів ВПЛ найбільшу небезпеку щодо розвитку ЦІН і РШМ являють високоонкогенні штами вірусу, що зумовлено шляхами інфікування, високою контагіозністю і онкогенними властивостями збудника.

Передракові стани і РШМ залишаються актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення. Незважаючи на сучасні цитоморфологічні дослідження, тестування на ВПЛ, хірургічну конізацію ШМ, жоден з цих методів не є універсальним і високоефективним. Спостерігається досить висока частота рецидивів ЦІН після деструктивних методів лікування, які діагностують у 6,0% – 30,0 % пацієток (Benyuk V., 2023, Kondratyuk V. et al., 2023; Lasychuk O. et. al., 2022).

Жінки у віці перименопаузального переходу належать до групи високого ризику розвитку ЦІН і РШМ (Benyuk V., 2023). В Україні з кожним роком збільшується кількість жінок перименопаузального віку, що висуває проблему збереження здоров'я та ЯЖ саме цієї категорії жінок на найбільш пріоритетні позиції (Антипкін Ю.Г., Татарчук Т.Ф., 2018; A. Genazzai, 2019; Russo E., 2019; Татарчук Т.Ф. 2022).

Розуміння факторів ризику в реалізації і персистенції онкогенного потенціалу ВПЛ має вирішальне значення для ефективної профілактики, своєчасної діагностики, удосконалення методів лікування та профілактики рецидивів ЦІН, що є запорукою профілактики РШМ (Castle P. et.al., 2019; Kondratyuk V. et al., 2023; Svintsitsky V., 2020).

Все вищезазначене свідчить про актуальність обраного напрямку наукових досліджень і диктує необхідність подальшого вивчення етіопатогенетичних особливостей, клініки, цитоморфологічних та імуногістохімічних характеристик ЦІН. Виходячи з цього, метою нашої дисертаційної роботи було зниження частоти рецидивів ВПЛ-асоційованих ЦІН після деструктивних методів лікування у жінок

перименопаузального віку шляхом розробки та впровадження науково обгрунтованого діагностичного та лікувально-профілактичного комплексу.

Відповідно до поставлених завдань проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз медичної документації 220 жінок перименопаузального віку з ЦІН, які проходили обстеження і лікування в амбулаторному відділенні акушерсько-гінекологічного спостереження КНП «КМПБ №3» впродовж 2010-2020 р. р. Ретроспективний аналіз виявив можливі прогностичні чинники розвитку/рецидиву ЦІН, а саме: соціальний статус категорії службовців (61,3%) та незаміжніх (64,5%), ранній сексуальний дебют (36,8%), проміскуїтет (62,7%), значну поширеність тютюнопаління (69,1%), високу частоту хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту (58,2%), сечовидільної системи (80,9%), дихальних шляхів (39,1%), хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, обумовлені асоційованими формами ІПСШ (89,1%), БВ (40,5%), ПВІ (90,5%), безпліддя (34,2%), мимовільні (15,2%) та артифіційні аборти (81,2%), передчасні пологи (28,8%), нерегулярне використання методів бар'єрної контрацепції (76,4%), деструктивні методи лікування патології ШМ (63,6%) ($p < 0,05$). Наявність одного з перерахованих факторів ризику у ретроспективно обстежених пацієнток або системний вплив декількох з виявлених чинників має негативний вплив на збільшення частоти і тяжкості розвитку/рецидиву ЦІН у ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку, що потребує оптимізації менеджменту патології ШМ та ефективної патогенетично обгрунтованої лікувально-профілактичної тактики.

Проспективне дослідження полягало в обстеженні 98 жінок перименопаузального віку, що не народжували. Основну клінічну групу склали 60 ВПЛ-позитивних пацієнток з рецидивною ЦІН II, що виникла після лікування деструктивними методами, які обстежувались і проходили лікування на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного імені О. О. Богомольця – КНП «КМПБ № 3» та Центру жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами. У контрольну групу увійшли 38 практично здорових ВПЛ-негативних жінок.

На підставі аналізу анамнестичних даних і проведених фізикальних методів обстеження визначено особливості клінічного перебігу та чинники ризику розвитку рецидиву ЦІН II після деструктивних методів лікування ШМ у ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку, що не народжували. Серед зазначеного контингенту пацієнток превалювали жінки вікової категорії 45-50 років (65,0%) ($p < 0,05$), у незареєстрованому шлюбі (63,3%) з низьким рівнем соціальної адаптації, професійна діяльність яких пов'язана з високим рівнем інтелектуально-розумового та психоемоційного перенавантаження (70,0%) ($p < 0,05$), мали ранній сексуальний дебют (46,7%), проміскуїтет з наявністю двох і більше статевих партнерів (66,7%), нехтування засобами бар'єрної контрацепції (86,7%) ($p < 0,05$). У порівнянні з пацієнтками контрольної групи ВПЛ-позитивні пацієнтки з рецидивом ЦІН II мали більшу кількість артифіційних (48,3%) та мимовільних (18,3%) абортів, що передбачало підвищену травматизацію ШМ, при відсутності пологів в анамнезі та наявності значної частки первинного (18,3%) та вторинного (66,7%) жіночого безпліддя, вторинної дисменореї (58,3%), ГУМС та диспареунії (18,3%) ($p < 0,05$), дитячих інфекційних захворювань (81,7%), запальних захворювань дихальних шляхів (46,7%) та сечовидільної системи (48,3%), хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів (56,7%) та БВ (61,7%) ($p < 0,05$), високу поширеність тютюнопаління з інтенсивністю 10 і більше цигарок на день і стажем паління 10 і більше років (68,3%) ($p < 0,05$). Ретельний аналіз анамнестичних даних і скарг обстежених жінок визначив тактику проведення клініко-лабораторної діагностики відповідно завданням дисертаційної роботи.

При проведенні оцінки стану вагінального біоценозу з урахуванням критеріїв Хей-Айсон стан «вираженого» вагінального дисбіозу, який відповідає мікробіологічній картині БВ, діагностовано у 65,0% пацієнток основної групи, що у 8,3 рази перевищувало аналогічний показник пацієнток групи контролю (7,8%); АВ у жінок основної групи визначався в 4,5 рази частіше, ніж в контрольній ($p < 0,05$). На тлі різкого зменшення лактобактерій, склад АВ у обстежених пацієнток визначався *Streptococcus spp.*, *St. aureus.*, *Echerichia coli*, а також їх

асоціаціями.

Кількісні показники грампозитивної кокової мікрофлори при бактеріологічному дослідженні у пацієток з ЦІН II достовірно перевищували нормативні значення – концентрації *St. Epidermalis* в 1,4 та *Peptocostreptococcus spp.* в 1,8 рази, відповідно ($p < 0,05$). Серед ентеробактерій найбільшого рівня сягав висів *Escherichia coli* – у 68,3% пацієток, що у 5,2 рази перевищувало даний показник у жінок контрольної групи (13,2%) ($p < 0,05$).

Збільшення питомої ваги представників анаеробної мікрофлори з превалюванням *Gardnerella vaginalis* та *Mobiluncus spp.* виявлялось в 3,4 та в 3,6 рази частіше у пацієток основної, ніж контрольної групи, відповідно ($p < 0,05$). Кількісні показники *Gardnerella vaginalis* у пацієток основної групи в 2,6 рази перевищували аналогічні порівняно з групою контролю (lg 5,8 КУО/мл проти lg 2,2 КУО/мл) ($p < 0,05$). Значущі концентрації молікютів – *Mycoplasma hominis* в 1,8 рази та *Ureaplasma urealiticum* в 1,6 рази у пацієток основної групи були вищими, ніж в групі контролю ($p < 0,05$). На тлі ПВІ у пацієток основної групи виявлено асоціації з представниками анаеробної мікрофлори: гарднерельоз + мобілункус – у 53,3%; контамінація мікоплазма + уреаплазма + кандидоз – у 23,3% випадків. За рахунок потужного супресивного впливу ВПЛ на стан імунної системи молікюти можуть суттєво пригнічувати імунореактивність організму. Виявлені зміни у складі піхвового вмісту значною мірою відображають дисбіотичні порушення в системі мікроекології піхви, що, в свою чергу, є підґрунтям для персистенції ВПЛ і рецидиву ЦІН високого ступеня у зазначеного контингенту жінок. Через 3 місяці після проведеної корекції із застосуванням запропонованої фіто суміші, кількість жінок основної групи зі станом нормоценозу збільшилась в 3,3 рази, з проміжним типом мазка в 2,8 рази, частота виявлення БВ знизилась у 2,1 рази, ознаки АВ не відзначено в жодному випадку ($p < 0,05$), що свідчить про антисептичну та протизапальну дію рослинного комплексу.

Результати генотипування у пацієток основної групи виявили домінування ВПЛ 16 типу – в 43,0% випадків, з розподілом решти генотипів: ВПЛ 33 – 26,6%, ВПЛ 31 та ВПЛ 51 – 18,3%, ВПЛ 56 – 11,6%; ВПЛ 18 – 8,3%. Множинне

інфікування (двома і більше типами) визначено у 71,7% обстежених жінок, що в 2,5 частіше, ніж моноінфікування ($p < 0,05$). Асоціація 2-х ВПЛ ВКГ зустрічалась в 2,9 рази частіше, ніж 3-х та в 10,3 рази частіше, ніж 4-х типів ($p < 0,05$). Прогресування ВПЛ-асоційованої ЦІН може залежати від тривалості персистенції і типу ВПЛ, початкових ознак або рецидиву диспластичного процесу. Через 5-10 років позитивний ВПЛ статус був діагностований в 2,4 рази частіше, ніж до 3-5 років після оперативного лікування патології шийки матки, що можна розцінювати як реінфекцію або тривалу персистенцію ВПЛ. Серед ВПЛ позитивних жінок з ЦІН II превалювали пацієнтки з низькою кількістю копій ДНК ВПЛ (менше 3Lg геномів ВПЛ на 100 тис. клітин людини), що за кількістю випадків у 2,8 рази частіше, ніж при клінічно значущому навантаженні та у 7,6 рази частіше, ніж при вірусному навантаженні «порогу прогресії» ($p < 0,05$). Такий розподіл вірусного навантаження може свідчити про відсутність прямого взаємозв'язку між активністю вірусного навантаження і ступенем рецидиву ЦІН, що обумовлено інтеграцією ДНК вірусу в хромосому епітеліоциту, коли вірус втрачає здатність до репродукції. Через 3 місяці імунокорекції із застосуванням фіто суміші змінилась стратифікація розподілу вірусного навантаження у обстежених пацієнток: підвищення в 1,3 рази кількості випадків з активністю 3-5 lg на 10^5 клітин та в 2,3 рази з активністю ВПЛ > 5 lg, при одночасному зниженні в 1,5 рази кількості випадків з низьким вірусним навантаженням (< 3 lg), що відображає природний кліренс ВПЛ ($p < 0,05$). Проте, в жодному випадку не відзначено позитивних морфологічних змін щодо регресії інтраепітеліальних уражень ШМ, що підтверджено контрольними цитологічним, кольпоскопічним та гістологічним дослідженнями, можливо за рахунок стабільності вірусних часток, що інтегрували в клітини у разі ЦІН ШМ високого ступеня. Прогрес або регрес ЦІН залежить від імунофенотипу трансформованого ВПЛ цервікального епітелію. Можливо, що «прогресивний» статус імунофенотипу, який визначений в комплексі з імуногістохімічними показниками, сприяє персистенції ВПЛ-інфекції.

При аналізі імунологічної реактивності спостерігалось зниження кількості лімфоцитів у пацієнток основної групи у порівнянні з групою контролю, зокрема

рівня CD3 та CD4 в 1,2 рази, при збільшенні показників CD8 в 1,2 рази ($p < 0,05$). Порушення хелперної функції визначалось зниженням імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) в 1,5 рази ($p < 0,05$), за рахунок збільшення відсотку цитотоксичних лімфоцитів на тлі прогресивного зниження природних кілерів ($p < 0,05$); підвищення в 1,2 рази рівня CD72-клітин свідчить про активацію імунної відповіді, підвищення рівнів прозапальних цитокінів в сироватці крові – ФНП- α – в 5,6 рази, ІЛ- 1β – в 3,5 рази – про імуносупресію у разі інтеграційної форми ПВІ, що може бути прогностичним критерієм тяжкості при епітеліальних ураженнях ШМ.

Аналіз локального імунітету виявив зниження в 1,7 рази концентрації IgA та підвищення рівня IgG в 1,6 рази у цервікальному слизу, а також зниження рівня sIgA у 1,8 рази, що відображає порушення функціональної здатності плазматичних клітин під впливом ВПЛ, які продукують sIgA ($p < 0,05$). При порівняльному аналізі по відношенню до групи контролю встановлено достовірне зниження в цервікальному слизу рівня ІФН- α в 1,6 рази та підвищення показників ІФН- γ в 2,2 рази ($p < 0,05$).

Через 3 місяці після проведення імунокорекції із застосуванням фіто суміші спостерігалось достовірне зниження рівнів ІЛ- 1β у 2,2 рази, ФНП- α у 3,2 рази у периферичній крові, підвищення рівнів вмісту sIgA у 1,5 рази та ІФН- α у 1,3 рази у цервікальному слизу, при зниженні рівня ІФН- γ у 1,6 рази, у порівнянні з показниками до призначеної терапії ($p < 0,05$). Дослідження рівнів IgA, IgM та IgG продемонструвало позитивну динаміку показників, які наближались до референтних значень як в сироватці крові, так і в цервікальному секреті, що доводить ефективність призначеної імунокорекції завдяки впливу біологічно активних сполук, що входять до складу фіто суміші.

Цитоморфологічно у 100% ВПЛ-інфікованих пацієнток визначено ознаки ЦІН високого ступеня (HSIL, ЦІН II) та запального процесу, що обумовлено цитопатогенною дією вірусу, з більш виразними морфологічними змінами клітин плоского епітелію ШМ в 11,6% випадках у разі вірусного навантаження $> 5 \text{ Lg}$ на 10^5 клітин.

АКК 2 ст. діагностовані в 71,1%, що в 2,5 рази частіше, ніж АКК 1 ст. ($p < 0,05$). Зона трансформації 3 типу визначалась 1,9 рази частіше, ніж зона трансформації 2 типу, та в 4,7 рази частіше ніж зона 1 типу. Неоднозначне трактування кольпоскопічної картини у даного контингенту жінок зумовлено відсутністю чіткої візуалізації зони стику багат шарового плоского та циліндричного шийкового епітелію внаслідок вікових змін або за рахунок попередніх деструктивних методів лікування патологічних станів ШМ. Значення в 3-4 бали індексу RCI визначено у 95,0% обстежених, наявність виражених кольпоскопічних ознак за якісною характеристикою кольпоскопічної картини (M. Coppersley) у 96,7% пацієнток свідчить на користь рецидиву ЦІН II після деструктивних методів лікування.

При проведенні імуногістохімічного дослідження біоптатів ШМ з визначенням маркерів проліферативної активності, у 93,3% ВПЛ + жінок з ЦІН II отримано негативний результат визначення експресії капсидного білка L1 ВПЛ, що доводить інтрасомальний стан вірусу та потенційну можливість подальшого прогресування неопластичних процесів ШМ у даного контингенту хворих. Помірний рівень проліферативної активності Ki-67 виявлявся в 4 рази частіше, ніж у разі слабкопозитивної реакції. Фокальну і дифузну реакцію з p16^{INK4A} при ВПЛ ВКР виявлено в 4,4 та в 6,6 рази частіше, ніж негативну ($p < 0,05$). Визначено рівень експресії p16^{INK4A} в залежності від вірусного навантаження: при навантаженні < 3 копій Ig ВПЛ / 10^5 клітин фокальний тип зустрічався в 3,8 рази, дифузний варіант в 4,8 рази частіше, ніж у разі негативного типу експресії p16^{INK4A}. При вірусній активності 3-5 Ig ВПЛ / 10^5 фокальний варіант виявлявся в 5 разів, дифузний – в 15 разів частіше, ніж у разі негативного. При вірусному навантаженні > 5 Ig ВПЛ / 10^5 визначались лише фокальний та дифузний варіанти експресії p16^{INK4}, причому дифузний тип діагностовано в 2,5 рази частіше, ніж фокальний ($p < 0,05$). Результати визначення експресії імуногістохімічних маркерів Ki 67 та p16^{INK4} свідчать про «прогресивний» імунофенотип перебігу ЦІН II, що при тривалій персистенції ВПЛ має несприятливий прогноз з тенденцією до канцерогенезу.

При визначенні електрокінетичної активності клітин плоского епітелію ШМ виявлено зниження відсотка рухомих клітин у 2 рази та зниження у 6,7 рази середньої швидкості пробігу ядер клітин у жінок основної групи, порівняно з контролем, що свідчить про зменшення інтенсивності метаболізму в клітинах слизових оболонок в умовах ЦІН.

Згідно менопаузальної рейтингової шкали (MRS) сумарне значення клімактеричних проявів у жінок основної групи було вищим у 1,5 рази порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). У пацієток основної групи віком 40-45 років в 1,2 рази частіше переважали вегето-судинні та психоемоційні розлади, а у старших (46-51 років) пацієток в 1,4 рази частіше прояви ГУМС та сексуальні розлади, ніж в групі контролю. Серед жінок основної групи низький ступінь опору стресу, визначений за методикою Холмса-Раге, у порівнянні з групою контролю був у 4,9 рази вищим, що відзначало високий рівень їх вразливості. Аналіз показників ЯЖ за шкалою SF-36 виявив, що в основній групі ФКЗ був у 1,3 рази нижчим за показники контрольної групи ($72,5 \pm 6,4$ проти $93,1 \pm 4,7$ бали). Оцінка ПКЗ в основній групі продемонструвала найбільше зниження даного показника – в 1,7 рази порівняно з групою контролю ($54,2 \pm 4,1$ проти $91,4 \pm 2,3$ бали) ($p < 0,05$).

В динаміці лікування та подальшого спостереження в залежності від запропонованої терапії жінок основної групи розподілено на дві співставні підгрупи: I клінічну підгрупу склали 30 пацієток з рецидивною ЦІН II після деструктивних методів лікування, які отримували запропонований нами удосконалений лікувально-профілактичний комплекс. До II клінічної підгрупи увійшли 30 пацієток з рецидивною після оперативного лікування ЦІН II, що отримували стандартизовані лікувально-профілактичні заходи.

Реєпітелізацію ШМ після застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу та оптимізованого менеджменту післяопераційної реабілітації діагностовано у 100 % жінок, з тотальним цитологічним регресом HSIL (ЦІН II) зі 100,0% до 0,0%, що відбувся у 1,3 рази швидше, проти 86,7%, пацієток, які отримували стандартизовану терапію ($p < 0,05$). Високий ступінь відчуття

комфорту і задоволення (0-3 бали) під час лікування констатовано в 1,2 рази частіше у пацієнок, що отримували запропоновану нами терапію ($p < 0,05$).

АКК через 12 місяців моніторингу не виявлені в жодному випадку у пацієнок, що використовували запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс. У пацієнок зі стандартизованою терапією АКК мали місце в 26,6% випадків.

При визначенні електрокінетичної активності клітин плоского епітелію шийки матки через 12 місяців після запропонованого нами лікування кількість рухомих клітин в 1,3 рази була більшою, ніж при стандартизованому лікуванні.

За оцінкою результатів мікроскопії вагінальних виділень через 12 місяців від початку запропонованої нами терапії, стан нормоценозу досягнуто у 93,3% пацієнок, що в 2,3 рази частіше у порівнянні з пацієнтками II підгрупи. Ефективність і безпечність оптимізованого лікувально-профілактичного комплексу доведено повною відсутністю множинного інфікування ВПЛ ВКР, клінічно значимого і вище порогу прогресії вірусного навантаження, тотальною елімінацією вірусу папіломи людини, яка здійснилась у 96,7% пацієнок із запропонованим комплексом, що в 1,3 рази частіше ніж у жінок, пролікованих стандартизовано ($p < 0,05$).

Позитивний ефект запропонованого лікувально-профілактичного комплексу визначався стабілізацією показників цитокінів, антитіл та інтерферонів, які забезпечують регуляцію імунних реакцій достовірним зниженням рівнів ІЛ-1 β у 3,4 рази, ФНП- α у 5,2 рази у периферичній крові та підвищенням рівня sIgA у вагінальному секреті в 1,9 рази, у порівнянні з показниками до імунокорекції в передопераційному періоді ($p < 0,05$).

Показник сумарного значення клімактеричних проявів за шкалою MRS через 12 місяців після проведеної терапії у пацієнок із оптимізованим нами лікувально-профілактичним комплексом був меншим в 1,3 рази у порівнянні з жінками зі стандартизованою терапією: ознаки астено-невротичного синдрому виявлялись в 1,6 рази, прояви ГУМС в 1,9 рази, сексуальні розлади в 2,0 рази рідше, ніж в підгрупі зі стандартизованою терапією ($p < 0,05$).

Аналіз рівня соціальної адаптації за методикою Холмса-Раге свідчить, що у жінок, які використовували оптимізований лікувально-профілактичний комплекс, показники високого ступеню опору стресу в 1,9 рази перевищували аналогічні у пацієнток зі стандартизованим лікуванням ($p < 0,05$).

Через 12 місяців показник фізичного здоров'я (ФКЗ) у пацієнток, які отримували запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс, збільшився на 23,9%, загальний показник психічного компоненту здоров'я (ПКЗ) на 37,6%, що в 2,3 та в 1,4 рази більше, ніж у жінок зі стандартизованою терапією ($p < 0,05$), і відображає позитивний вплив оптимізованої нами терапії на ЯЖ пацієнток перименопаузального віку з рецидивною ЦІН II під час лікування.

Отримані нами результати підтверджують доцільність включення в комплексну терапію ВПЛ-асоційованих форм ЦІН II фіто суміші з екстрактами трав на підготовчому етапі перед процедурою радіохвильової конізації шийки матки та в періоді післяопераційної реабілітації у поєднанні з супозиторіями на основі інгредієнтів натурального походження для підвищення ефективності лікування та зниження частоти рецидивів ПВІ та передракових станів ШМ.

ВИСНОВКИ

1. Персистуюче інфікування ВПЛ ВКР у 99,7% є причиною розвитку ЦІН і РШМ, частота якого в Україні за останні роки становила 5,5%, з найбільшою кількістю випадків у жінок віком від 45 до 54 років. В результаті ретроспективного клініко-статистичного аналізу в 90,5% пацієнток перименопаузального віку з ЦІН виявлено ВПЛ ВКР, серед яких у 31,0% діагностовано рецидивну ЦІН II, зокрема після проведених деструктивних методів лікування в 17,9% випадків ($p<0,05$).

2. У ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку визначені етіопатогенетичні чинники розвитку рецидиву ЦІН: ранній сексуальний дебют (36,8%), проміскуїтет (62,7%), безпліддя (34,2%), мимовільні (15,2%) та артифіційні (81,2%) аборти, передчасні пологи (28,8%), хронічні запальні захворювання шлунково-кишкового тракту (58,2%), сечовидільної системи (80,9%), хронічні запальні захворювання геніталій, обумовлені асоційованими формами ІПСШ (89,1%), ПВІ (90,5%), бактеріальний вагіноз (40,5%), деструктивні методи лікування шийки матки (63,3%), нерегулярне використання бар'єрних методів контрацепції (76,4%), тютюнопаління (69,1%) ($p<0,05$).

3. Стан бактеріального вагінозу у пацієнток з ЦІН діагностований в 8,3 рази частіше ($p<0,05$). Пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунної системи визначалось зменшенням в сироватці крові рівня CD3 в 1,2 рази, CD4 в 1,3 рази, імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) в 1,5 рази, при збільшенні в 1,2 рази показників CD8 ($p<0,05$). Дисбаланс міжклітинної взаємодії локальних факторів імунітету характеризувався зниженням в цервікальному слизу концентрації IgA в 1,7 рази та sIgA в 1,9 рази, при одночасному підвищенні концентрації IgG у 1,6 рази. Встановлено зниження рівнів ІФН- α в 1,6 рази, підвищення показників ІФН- γ в 2,2 рази та зростання концентрації ФНП- α в цервікальному слизу в 5,6 рази ($p<0,05$).

4. Генотипування ВПЛ ВКР виявило домінування ВПЛ-16 в 43,3%, ВПЛ-33 в 26,6%, ВПЛ-31 та ВПЛ-51 в 18,3% випадків, з превалюванням в 2,5 рази множинного інфікування. Вірусне навантаження при ДНК ВПЛ<3 Іg діагностовано

в 2,5 рази частіше, ніж у разі ДНК ВПЛ 3-5 lg та в 5,2 рази частіше, ніж при ДНК ВПЛ >5 lg ($p<0,05$).

5. Кольпоскопічно у пацієток з ВПЛ АКК 2 типу виявлено в 2,5 рази частіше, ніж 1 типу. Зона трансформації 3 типу мала місце в 55,0% випадків. Кількість морфологічно змінених епітеліоцитів прогресивно збільшується залежно від ступеню зростання вірусного навантаження: в 1,4 рази при ДНК ВПЛ < 3 lg, в 2,4 рази при ДНК ВПЛ 3-5 lg та в 3,4 рази у разі ДНК ВПЛ >5 lg ($p<0,05$).

6. Визначено, що для рецидивної ЦІН II характерним є активація клітинної проліферації з високим рівнем експресії Ki-67 в 2-3 бали при будь-якому вірусному навантаженні. Встановлено прямий зв'язок рівня експресії p16^{INK4A} з наявністю ВПЛ ВКР – превалювання в 4,4 рази фокального та в 6,6 рази дифузного типу експресії у разі ДНК ВПЛ 3-5 lg. Негативний результат експресії капсидного білка L1 ВПЛ у 93,3% випадках свідчить про активацію проліферативного процесу в багатошаровому епітелії шийки матки з тенденцією до прогресування неопроцесу ($p<0,05$).

7. Визначення електрокінетичної активності багатошарового плоского епітелію шийки матки при ВПЛ-асоційованій ЦІН II показало зниження відсотка рухомих клітин у 2 рази, середньої швидкості пробігу ядер у 6,7 рази ($p<0,05$).

8. Ефективність і безпечність розробленого лікувально-профілактичного комплексу доведено повною відсутністю множинного інфікування ВПЛ ВКР, клінічно значимого вірусного навантаження і тотальною елімінацією ВПЛ у 96,7% пацієток, скороченням терміну відторгнення струпу після радіохвильової конізації в 1,4 рази, прискоренням повноцінної епітелізації шийки матки в 1,3 рази з тотальним цитологічним регресом ЦІН II та відсутністю АКК в 100, 0% випадків, нормалізацією вагінального біоценозу в 93,3% випадків, зниженням рівнів IL-1 β у 3,4 рази, ФНП- α у 5,2 рази у периферичній крові та підвищенням рівня sIgA у вагінальному секреті в 1,9 рази, а також покращенням психо-емоційного стану пацієток зі збільшенням на 23,9% ПФЗ та на 37,6% ПКЗ, відсутністю рецидивів ЦІН та ускладнень захворювання впродовж одного року спостереження ($p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Аналіз результатів власних досліджень та систематизація даних літератури щодо причин розвитку/рецидиву ЦІН на тлі ПВІ у жінок перименопаузального віку з деструктивними методами лікування патологічних станів шийки матки в анамнезі дозволяють рекомендувати наступне:

1. З метою моніторингу рецидивів патологічних уражень шийки матки та розробки раціональної індивідуалізованої лікувально-профілактичної тактики показано проведення комплексного цервікального скринінгу із застосуванням розширеної кольпоскопії, рідинної цитології, ПЛР-тестування ВПЛ ВКР, визначення активності вірусного навантаження та дослідження стану вагінального біоценозу.
2. Дослідження стану вагінального біоценозу передбачає необхідність використання мікробіологічних методів дослідження з урахуванням критеріїв Хай-Айсон по визначенню мікробіоценозу генітального тракту і вагінальної лактофлори методом ПЛР, проведення тестування на ІПСШ, включаючи ВІЛ, сифіліс, гонорею та хламідіоз.
3. У разі виявлення рецидивної ЦІН II, асоційованої з ВПЛ, рекомендувати в комплексі з цервікальним скринінгом проводити визначення імуногістохімічних маркерів клітинної проліферації епітелію шийки матки (Ki-67, p 16^{NK4a}, L1 ВПЛ) з метою остаточної верифікації діагнозу з доведенням доцільності застосування радіохвильової конізації в межах здорової тканини шийки матки.
4. З метою об'єктивної оцінки ВПЛ-асоційованої ЦІН II доречним є дослідження стану клітинної і гуморальної ланок імунітету з визначенням антитіл класу IgG, IgM, IgA1 у сироватці крові та цервікальному слизу, інтерлейкіну ІЛ-1β, інтерферонів альфа, гамма, фактору ФНП-α і та рівня sIgA у цервікальному слизу.
5. Для лікування рецидивних ВПЛ-асоційованих ЦІН II у жінок перименопаузального віку з деструктивними методами лікування патології шийки матки в анамнезі, доцільно використовувати радіохвильову конізацію шийки матки з призначенням впродовж трьох місяців на передопераційному етапі купажу рослинних екстрактів трав щучки дернистої, війника наземного і ехінацеї

пурпурової (по 1 капсулі 1 раз на добу перорально перед вживанням їжі) з продовженням застосування фіто комплексу в тому ж режимі протягом 3-х місяців в період післяопераційної реабілітації. З 3-ї доби післяопераційного періоду застосовувати вагінальні супозиторії з комбінацією природних речовин у складі гіалуронової кислоти, екстрактів насіння центелли азійської, календули, алое, ефірної олії чайного дерева (щодня на ніч протягом 20 днів) з цитологічним та кольпоскопічним контролем через 3, 6, 12 місяців.

6. Вважати критеріями ефективності лікування рецидивних ВПЛ-асоційованих ЦІН ІІ у жінок перименопаузального віку із застосуванням запропонованого лікувально-діагностичного комплексу: І тип цитограми за результатами PAP-тесту, нормоценоз вагінального вмісту з відновленням мікроекології піхви, відсутність аномальних кольпоскопічних картин, повну елімінацію ВПЛ, нормалізацію показників локального імунітету, покращення психо-емоційного стану пролікованого контингенту жінок.

7. Варто активно втілювати заходи первинної (пропаганда здорового способу життя, ВПЛ-вакцинація) і вторинної (ВПЛ-скринінг, виділення груп ризику, лікування ІПСШ та хронічних запальних захворювань геніталій) профілактики ВПЛ-асоційованих ЦІН шийки матки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бенюк, В.О., Щерба, О.А., Ластовецька, Л.Д. та ін. Корекція дисбіотичних станів у жінок фертильного віку. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Рівне: ПП Естеро, 2017. 2(40) – С. 9-15.
2. Бенюк, В.О., Гінзбург В.Г., Гончаренко В.М., Никонюк Т.Р., Ласкава, Т.Г., Усевич, І.А., Россовська М.Є.. Фармакологічна корекція імунологічних порушень у жінок у перименопаузі з рецидивною епітеліальною дисплазією шийки матки, асоційованою з папіломавірусною інфекцією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024; 3 (74): 68-76.
3. Вільєрс Т., Татарчук Т.Ф., та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. Репродуктивна ендокринологія (2016); 1 (27): 8-25.
4. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Стандарт медичної допомоги «Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки» згідно Наказу МОЗ України від 18 червня 2024 № 1057.
5. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» від 2022 № 1039.
6. Дубоссарська З.М., Дубоссарська Ю.О. Особливості менеджменту менопаузи, як профілактика старіння (оглядова стаття). Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2023, (1(51)), 20-25.
7. Єфіменко О.О. Якість життя жінки у різні вікові періоди. Жіночий лікар. 2018; 2(76):37-41.
8. Жабченко, І.А., Сюдмак, О.Р., Ліщенко, І.С., Бондаренко, О.М., Коваленко, Т.М., & Геревич, Н.В. Вагітність у жінок старшого репродуктивного віку: стан проблеми, особливості перебігу, перинатальні наслідки. Журнал НАМН України. 2021, 27(3), 174-181.
9. Запорожан В.М., Камінський В.В., Свинцицький В.С.. Національний консенсус щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними

неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією. *Здоров'я жінки*. 2017, 7(123): 16–24.

10. Камінський В.В., Антипкін Ю.Г., Татарчук Т.Ф. Збереження якості життя та соціальної активності жінок у пострепродуктивному періоді. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017;4(36): 9-11.

11. Луценко, Н.С., Мазур, О.Д., Шаповал, О.С., Зварич, Л.І., & Єфіменко, Н.Ф. Психособістична характеристика жінок з різним ступенем клімактеричних порушень, 2021.

12. Мавров Г.І., Щербакова Ю.В., Осінська Т.В. Новітні методи стримування інфекцій, що передаються статевим шляхом. *Інфекційні хвороби*. 2019.№ 1 (95). С. 4-13. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.1.9933>

13. Никонюк Т.Р, Ласкава Т.Г., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок перименопаузального віку. *Український журнал «Здоров'я жінки»* 2024, 5(174): 10-20.

14. Романенко Т.Г., Довбня Т.В. Папіломовірусна інфекція статевих органів (Клінічна лекція). *Здоров'я Жінки* №2 (128)/2018, стр. 9-14. ISSN 1992-5921

15. Сокол, І.В. Нові аспекти патогенезу і оцінки ефективності лікування жінок з клімактеричним синдромом у перименопаузі, 2023.

16. Стрільчук Л. Генітоуринарний менопаузальний синдром: рекомендації для лікарів загальної практики. *Здоров'я України – Health-ua*. 2023, №15(552).

17. Таран, О.А., Коньков, Д.Г., Булашенко, О.В., Лобастова, Т.В., Малініна, О.Б., Гомон, Н.М., Пивнюк, І.Р. Альтернативна терапія менопаузальних вегетативних розладів у жінок із урахуванням метаболічного статусу, 2023.

18. Татарчук Т.Ф., Пирогова В.І., Єфіменко О.О., Булашенко О.В., Антонян І.М., Пілягіна Г.Я. Індивідуалізація підходів до ведення пацієнток у період менопаузального переходу. *Репродуктивна Ендокринологія*. 2018; 41: 8-11.

19. Фартушок Т., Козловська, Х. Сучасні можливості персоналізованої anti-age концепції з боку гінеколога та ендокринолога. *Grail of Science*, 2023, (30), 365-375.

20. Фартушок, Т., Козловська, Х. Клімактеричний синдром з точки зору акушер-гінеколога, сімейного лікаря та ендокринолога. *Grail of Science*, 2024, (36), 453-462.
21. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. Рак в Україні, 2021-2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс]. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 25. - 2024. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm.
22. Хиць А. Сучасні аспекти терапії генітоуринарного менопаузального синдрому. *Здоров'я України*. 2022, № 5.
23. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Скринінг раку шийки матки та раннє виявлення хвороби. 2022. URL: <https://www.phc.org.ua/news/skrining-raku-shiyki-matki-ta-ranne-viyavlennyakhvorobi>
24. Щербіна, І.М., Страховецька, М.В. Сучасні підходи до діагностики та лікування урогенітального синдрому. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2024, (2), 84-90. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14263>
25. Acheampong L.K., Effah K., Amuah J.E., et al. Determining the prevalence of high-risk human papillomavirus infection using a novel cervical precancer screening approach in incarcerated women at the Nsawam Medium Security Prison, Ghana/*Ecancermedicalscience*. 2021.Vol.15. P. 1248. Doi: 10.3332/ecancer.2021. 1248. eCollection 2021. PMID: 34267804 Free PMC article.
26. Aibar-Almazan A, Hita-Conteras F, Cruz-Diaz D, Torre-Cruz MDL, Jimenez-Garcia JD, Martinez-Amat A. Effects of Pilates training on sleep quality, anxiety, depression and fatigue in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2019, 124:62-7.
27. Al-Mndeel, H.M., Sagr, E., Sait, K., Latifah, H.M., Al-Obaid, A., Al-Badawi, I.A., Alkushi, A.O., Salem, H., Massoudi, N.S., Schunemann, H., Mustafa, R.A., & Brignardello-Petersen, R. Clinical Practice Guidelines on the Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention in Saudi Arabia. *Annals of Saudi medicine*, 2016, 36(5), 313-320. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.313>
28. Albero G, Barrionuevo-Rosas L, Bosch FX. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. ICO HPV Information Centre, 2016:245-55.

29. Alemany L. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007 / L. Alemany, S. de Sanjose, S. Tous, et al. // *Int. J. Cancer.* - 2014 Vol. 135(1). – P. 88-95.
30. American Society of Clinical Oncology. Cervical cancer: statistics. Cancer.net. June 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/about/key-statistics.html>
31. American Society of Cytopathology: Cytopathology education and resources. December 18, 2014. <http://www.cytopathology.org/cytopathology-education-2>.
32. Andriukaitis V. One health for all. *Impact.* 2016; (2): 58-59.
33. Arbyn M., Smith S.B., Temin S., et al. Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses // *BMJ.* – 2018. V.363:k4823.
34. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e191-e203.
35. Atanassova D. Significance of some colposcopy signs as a marker for severity of histologic atypia / D. Atanassova, V. Zlatkov // *Akush. Ginekol.* – 2014. – V.53(7). – P.24-27.
36. Bacon ER, Mishra A, Wang Y, Desai MK, Yin F, Brinton RD. Neuroendocrine aging precedes perimenopause and is regulated by DNA methylation. *Neurobiology of Aging.* 2019; 74: 23-24.
37. Banerjee D. et al. A Prospective Randomized Trial to Compare Safety, Acceptability And Efficacy of Thermal Ablation and Cryotherapy in a Screening And Treat Setting. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21: 1391-1398. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.5.1391.
38. Basta P. Colposcopic-histologic eligibility criteria for fertility-sparing surgical treatment of early-stage cervical cancer / P. Basta, A. Ludwin, L. Laskovicz // *Ginekol Pol.* 2015, June – V.86(6).- P.406-408.
39. Basu, P., Samaddar, A., Mittal, S., Basu, U., Chatterjee, S., & Biswas, J. Concordance between hybrid capture 2 results performed on cervical samples obtained

before and immediately after visual inspection with acetic Acid test. *International journal of preventive medicine*, 2014, 5(2), 191-195.

40. Bergeron, C., Giorgi-Rossi, P., Cas, F., Schiboni, M.L., Ghiringello, B., Dalla Palma, P., Minucci, D., Rosso, S., Zorzi, M., Segnan, N., Confortini, M., & Ronco, G. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015, 107(2). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju423>

41. Bergeron, C., Ronco, G., Reuschenbach, M., Wentzensen, N., Arbyn, M., Stoler, M., & von Knebel Doeberitz, M. The clinical impact of using p16 (INK4a) immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments. *International journal of cancer*, 2015, 136(12), 2741-2751. <https://doi.org/10.1002/ijc.28900>

42. Birkhaeuser, M.H., & Gennazani, A.R. Pre-Menopause, Menopause and Beyond. Volume 5: Frontiers in Gynecological Endocrinology. Springer, 2018.doi: 10.1007/978-3-319-63540-8.

43. Bosch XF, Broker TR, David F. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2018; 31:1-31.

44. Brentnall AR, Vasiljevic N, Scibior-Bentkowska D. A DNA methylation classifier of cervical precancer based on human papillomavirus and human genes. *Int J Cancer*. 2014; 135:1425-32.

45. Briggs AM, Cross MJ, Hoy DG, Sanchez-Riera L, Blyth FM, Woolf AD, et al. Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and Health. *The Gerontologist*. 2016; 56 (Suppl 2).

46. Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015; 11 (7): 393-405.

47. Brisson M, Benard E, Drolet M. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*. 2016; 1:8-17.

48. Brotherton JM, Gertig DM, May C, Chappell G, Saville M. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *Med J Aust.* 2016; 204:184.
49. Brotherton JML, Tabrizi SN, Phillips S. Looking beyond human papillomavirus (HPV) genotype 16 and 18: defining HPV genotype distribution in cervical cancers in Australia prior to vaccination. *Int J Cancer.* 2017; 141:1576-84.
50. Broutet Nathalie, Dangou Jean-Marie, Fadhil Ibtihal, Lazdane Gunta et al. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2-3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. World Health Organization. 2014.
51. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gomez D, Munoz J, Bosch FX, de Sanjose S. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. ICO Information Center on HPV and Cancer (HPV Information Centre), 2023.
52. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4:453-63.
53. Burger E.M. Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm / E.M. Burd // *Clin Microbiol. Rev.*-2016. – Vol.29. – P.291-319.
54. Burger EA, Kim JJ, Sy S, Castle PE. Age of acquiring casual human papillomavirus (HPV) infections: leveraging simulation models to explore the natural history of HPV – induced cervical cancer. *Clin Infect Dis.*2017;65:893-9.
55. Canfell K. Cervical screening in HPV-vaccinated populations. *Climacteric.* 2018;21:227-34
56. Castanon A, Landy R, Pesola F, Windridge P, Sasieni P. Prediction of cervical cancer incidence in England, UK, up to 2040, under four scenarios: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2018;3:34-43.
57. Castellsague X. Prospective seroepidemiological study of the role human papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the cohort / X. Castellsague, M. Pawlita, E. Roura // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 135(2)/-P.440-452.

58. Castle, P.E., Kinney, W. K. , Xue, X., Cheung, L. C., Gage, J. C., Poirtas, N.E., Lorey, T. S., Katki, H. A., Wentzensen, N., & Schiffman, M. Role of Screening History in Clinical Meaning and Optimal Management of Positive Cervical Screening Results. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019, 111(8), 820-827.<https://doi.org/10.1093/jinci/djy192>
59. Chen, A.A., Heideman, D.A., Boon, D., Gheit, T., snijders, P.J., Tommasino, M., Franceschi, S., Clifford, G.M., & IARC HPV Variant Study Group. Human papillomavirus 45 genetic variation and cervical cancer risk worldwide. *Journal of virology*. 2014; 88(8), 4514-4521. <https://doi.org/10.1128/JVI.03534-13>
60. Chennnuru R, Potnuru R. Abnormal uterine bleeding in women of perimenopausal age: a retrospective study. *International Journal of Reproduction, Contraception, and Gynecology*.2019;8(6):2406.
61. Cho H.W., So K.A., Lee J.K., Hong J.H. Type-specific persistence or regression of human papillomavirus genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia 1: a prospective cohort study. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2015; 58(1): 40-45.
62. Coldman AJ, Gondara L, Smith LW. Disease detection and resource use in the safety and control arms of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial. *Br J Cancer*. 2016;115(12):1487–94.
63. Comprehensive cervical cancer control. WHO. A guide to essential practice. Second ed. 2014:12–4.
64. Cormier, K., Schaaf, M., Hamilton, S., Tickman, R. J., Perez-Reyes, N., & Sturgis, C. D. NILM Pap slides from women 30 years of age and older with positive high-risk HPV DNA. Focused rescreening prior to report issuance, an enhanced quality control measure. *American journal of clinical pathology*. 2014, 141(4), 494–500. <https://doi.org/10.1309/AJCP98ENFCNOKVAE>
65. Cummings M.C., Marquart L., Pelecanos A.M. Which are more correctly diagnosed: conventional Papanicolaou smears or Thinprep samples? A comparative study of 9 years of external quality-assurance testing. *Cancer cytopathol.* – 2015, February – V.123(2). – P.108-116.

66. Cuschieri, K., Brewster, D. H., Graham, C., Nicoll, S., Williams, A. R., Murray, G. I., Millan, D., Johannessen, I., Hardie, A., & Cubie, H. A. Influence of HPV type on prognosis in patients diagnosed with invasive cervical cancer. *International journal of cancer*. 2014, 135(11), 2721–2726. <https://doi.org/10.1002/ijc.28902>
67. Dąbrowska-Galas, M., Dąbrowska, J., & Michalski, B. Sexual dysfunction in menopausal women. *Sexual Medicine*, 2019, 7(4), 472-479.
68. Dijkstra M, van Zumneren M, Rozendaal L. G. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ*. 2016;355:4924.
69. Discacciati MG, da Silva ID, Villa LL, et al. Prognostic value of DNA and mRNA e6/e7 of human papillomavirus in the evolution of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Biomark Insights*. 2014;9:15–22.
70. Doan, H. Q., Ramírez-Fort, M. K., & Rady, P. L. Viral oncogenesis. *Current problems in dermatology*, 2014, 45, 33–46. <https://doi.org/10.1159/000355961>
71. Dotlic, J., Radovanovic, S., Rancic, B., Milosevic, B., Nicevic, S., Kurtagic, I., ... & Gazibara, T. Mental health aspect of quality of life in the menopausal transition. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 2021, 42(1), 40-49.
72. Dyndar O.A., Nykoniuk T.R., Neimark O.S., Polovynka V.A. Risk factors of pre-cancer cervical diseases in women of reproductive age //Medical Science of Ukraine, 2020. -Vol. 16, № 1. -p. 17-20.
73. Ebisch R.M., Rovers M.M., Bosgraaf R.P. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. -2016. - Volume. 123(1). - P.59-66.
74. Efimenko, O., Retunska, I., & Marturosova, T. Forecasting early climax on taking into account of reproductive and biological age indicators. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 2019, (35): 23-28. <https://doi.org/10.31393/bba35-2019-04>
75. Escobar N., Plugge E. Prevalence of human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in imprisoned women worldwide: systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2020. Vol.74. № 1. P.95–102.

doi: 10.1136/ jech-2019–212557.

76. Fernandes, A. T., Rocha, N. P., Vendrame, E., Russomano, F., et al. Polymorphism in apoptotic BAX (-248G>A) gene but not in anti-apoptotic BCL2 (-938C>A) gene and its protein and mRNA expression are associated with cervical intraepithelial neoplasia. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 2015, 20(10), 1347–1357. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1156-7>
77. Fonseka B. O., et al. Topical Imiquimod for the Treatment Of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix: A Randomized Controlled Trial. *Obstet. Gynecol.* 2021; 137: 1043-1053. doi: 10.1097/AOG.0000000000004384.
78. Frati E.R., Fasoli E., Martinelli M. Sexually transmitted infections: a new screening strategy to improve the health of women in vulnerable populations. *Int J Mol Sci*. 2017. Vol.18. № 6. P. 1311.
79. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–27.
80. Genazzani, A.D., Giannini, A., Napolitano, A. From Menopause to Aging: Endocrine and Neuroendocrine Biological Changes. In: Birkhaeuser, M., Genazzani, A. (eds) *Pre-Menopause, Menopause and Beyond*. ISGE Series. Springer, 2018: p.17-33. Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63540-8_2
81. Genazzani, A.D., Prati, A., Despini, G. (2018). Metabolic Changes and Metabolic Syndrome During the Menopausal Transition. In: Birkhaeuser, M., Genazzani, A. (eds) *Pre-Menopause, Menopause and Beyond*. ISGE Series. Springer, Cham. 2018: p. 141-152. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63540-8_12
82. Glick, I., Kadish, E., & Rottenstreich, M. Management of pregnancy in women of advanced maternal age: improving outcomes for mother and baby. *International journal of women's health*, 2021, 751-759.
83. Godoy A, Bazzo K, Pasqualotto F. HPV pathogenesis and biomarkers of viral progression and cervical cancer: A literature review. *World Journ of Biology and Biological Sc*. 2014;2(1):26–33.

84. Gondry, Jean & Muszynski, Charles & Chevreau, Julien. What to do after an abnormal abnormal Pap smear test result?. *La Revue du praticien*. 2014, Jun. – V.64(6). – P.786-788.
85. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Leserman J, Girdler SS. Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal transition. *Menopause*. 2016; 23 (3): 257–66.
86. Gravitt, P. E., Winer, R. L. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses*. 2017, 9(10), 267. <https://doi.org/10.3390/v9100267>
87. Guillaud M., Buys T.P., Carraro A. Evaluation of HPV infection and smoking status impacts on cell proliferation in the epithelial layers of cervical neoplasia. // *PLoS One*. – 2014, September 11. – V. 9(9). – e107088.
88. Gungorduk K., Ozdemir A., Shahin O. The optimal time of the loop electrosurgical excision procedure according to different phases of the menstrual cycle. *J. Gynecol. Obstet. Hum Reprod*. 2021;50:101888. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101888.
89. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: Endocrinology and management. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;142:121–31.
90. Hardman SM, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal woman. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2014; 28 (6): 903–15.
91. Hayley A. Hutchings, Nia Taylor, Anagha Remesh, James Rafferty. A study evaluating quality of life and factors affecting it before, during and after menopause. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 289, 2023: p.100-107. ISSN 0301-2115, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.08.373>.
92. Hilal Z., Rezniczek G.A., El-Fizazi N., Tempfer C.B. Large Loop Excision of the Transformation Zone Versus True Cone Biopsy Electrode Excision: A Randomized Trial. *J. Lowe. Genit. Tract Dis*. 2017;21:272-278. doi: 10.1097/LGT.0000000000000329.
93. Hillemanns P., Friese K., Dannecker C. [et al.] Prevention of cervical cancer: guideline of the DGGG and the DKG (S3 level, AWMF register number 015/027OL,

December 2017) - part 1 with introduction, screening and the pathology of cervical dysplasia // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2019. – V.79. P. 148-59.

94. Ho GY, Einstein MH, Romney SL, et al. Albert Einstein Cervix Dysplasia Clinical Consortium. Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2: managed by watchful waiting. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;15:268–75.

95. Huang X., Li C., Li F., Zhao J., et al. Cervicovaginal microbiota composition correlates with the acquisition of high-risk human papillomavirus types // *Int J Cancer*. 2018. Vol.143. № 3. P.621–34.

96. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):178–82.

97. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;191:105–13.

98. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer attributable to infections. 2018. GLOBOCAN.

99. Jeronimo J, Castle PE, Temin S. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol*. 2016;3(5):635–57

100. Jiménez-Wences, H., Peralta-Zaragoza, O., & Fernández-Tilapa, G. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review). *Oncology reports*. 2014, 31(6), 2467–2476. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3142>

101. Kjær, S. K., Munk, C., Junge, J., & Iftner, T. Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention?. *Cancer causes & control: CCC*. 2014, 25(2), 179–189. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0320-z>

102. Kleinsorge, F., & Schmidmayr, M. Humane Papillomavirusinfektion bei Frauen : Diagnostik, Therapie und Bedeutung der Impfung [HPV infection in women : Diagnostics, treatment and the relevance of vaccination]. *Der Urologe. Ausg. A*. 2018, 57(12), 1445–1451. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0795-z>

103. Kombe Kombe A.J., Li B., Zahid A., Mengist H.M., Bounda G.A., Zhou Y and Jin. T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Frontel is public health*, 2021, 8, 552028.
104. Kottaridi C, Kyrgiou M, Pouliakis A, et al. Quantitative Measurement of L1 Human Papillomavirus Type 16 Methylation for the Prediction of Preinvasive and Invasive Cervical Disease. *J Infect Dis*. 2017;215:764–71.
105. Kravitz HM, Joffe H. Sleep During the Perimenopause: A SWAN Story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011; 38(3): 567–86.
106. Kruse AJ, Skaland I, Janssen EA, et al. Quantitative molecular parameters to identify low-risk and high-risk early CIN lesions: role of markers of proliferative activity and differentiation and Rb availability. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;23:100–9.
107. Kurtycz DF, Staats P, Chute D, Russell D, Pavelec D, Monaco SE, Friedlander MA, et al. Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2): Bethesda System 2014. *Am Soc Cytopathol*. 2017;6:131–44.
108. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD012847.pmid:29095502.
109. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:3633.
110. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaïdis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;367:489–98.
111. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta – analysis. *BMJ*. 2014;349:6192.
112. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.

113. Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br J Cancer*. 2016;115:1140–6.
114. Layfield LJ, Pitman MB, DeMay RM, Shidham VB. Pancreatic obiliary tract cytology: journey toward “Bethesda” style guidelines from the Papanicolaou Society of Cytopathology. *Cytojournal*. 2014;11:18.
115. Lew J, Simms K, Smith M, Primary B. HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2017;2:96–107.
116. Li L., Ding L., Lyu Y.J., Wang M., et al. Interaction between vaginal micro-environment alterations and HPV16 infection in cervical intraepithelial neoplasia / *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*.2018;39:1486–90.
117. Li Q, Ma Q, Zhang W, Wang J. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer. //*Eur. J. Gynaecol. Oncol.* –2014. – V.35(5). – P.557-561.
118. Liu, H. Q., Wang, Y. H., Wang, L. L., & Hao, M. P16INK4A and survivin: Diagnostic and prognostic markers in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinoma. *Experimental and molecular pathology*. 2015, 99(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.04.004>
119. Londero, A. P., Rossetti, E., Pittini, C., Cagnacci, A., & Driul, L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, 2019, 19, 1-10
120. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RL, Bentley JR. Regression and Progression Predictors of CIN2 in Women Younger Than 25 Years. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20:213–7.
121. Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar AV, Franco EL, Ferenczy A. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):474.

122. Louvanto K, Franco EL, Ramanakumar AV. Biomarkers of Cervical Cancer Risk Study Team. Methylation of viral and host genes and severity of cervical lesions associated with human papillomavirus type 16. *Int J Cancer*. 2015;136:638–45.
123. Marko M, Snjeana T, Goran K. Ki-67 Quantitative Evaluation as a Marker of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Human Papillomavirus Infection. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;20(1):116–9.
124. Mathews TJ, Hamilton BE. Mean age of mothers is on the rise: United States, 2000–2014. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2016.
125. McGraw, S. L., & Ferrante, J. M. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014, 5(4), 744–752. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.744>
126. Mchenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014; 35(1): 42– 57.
127. Meiqun J, Jing H, Dong H, Jiang J, Wang M, Wei B, et al. HLA-DP is the cervical cancer susceptibility loci among high-risk human papillomavirus: potential implication for triage of human papillomavirus-positive women. *Tumor biology*. 2016;37(6):8019-8025. doi:10.1007/s13277-015-4673-7.
128. Meirovitz, M., Gatt, D., Dreiherr, J., & Shaco-Levy, R. Uterine cervix conization based on Pap smear results: the "see and treat" approach. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2014, 16(5), 303–306.
129. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(32):698-702. doi: 10.15585/mmwr.mm6832a3.
130. Miller, R. A., Waters, L. L., Mody, D. R., & Tams, K. C. Squamous cell carcinoma of the cervix: a cytology-histology-human papillomavirus correlation in clinical practice. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2015, 139(6), 776–781. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0202-OA>

131. Mirabello L, Schiffman M, Ghosh A, et al. Elevated methylation of HPV16 DNA is associated with the development of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2018;132:1412–22.
132. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5:16865.
133. Mitra A., Tzafetas M., Lyons D., Fotopoulou C., Paraskevaidis E. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016 Aug 2;77(8):C118-23.
134. Miyamoto S, Hasegawa J, Morioka M, Hirota Y, Kushima M, Sekizawa A. The association between p16 and Ki-67 immunohistostaining and the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;134:45–8.
135. Munk AC, Qvestad IT, Gudlaugsson E. Consistent condom use increases spontaneous regression in high-risk non-HPV16 but not in HPV16 CIN2–3 lesions, a prospective population-based cohort study. *Infect Agent Cancer*. 2018;7:30.
136. Mustafa, R. A., Santesso, N., Khatib, R., Mustafa, A. A., et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2016, 132(3), 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.024>
137. National Cancer Institute. HPV and Pap Test Results: Next Steps after an Abnormal Cervical Cancer Screening Test. 2023. URL: <https://www.cancer.gov/types/cervical/screening/abnormal-hpv-pap-testresults>.
138. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol*. 2015;123:271–81.
139. NHS services. Human papillomavirus (HPV) – NHS. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/human-papilloma-virus-hpv/>.
140. Nyitray A.G., Iannacone M.R. The epidemiology of human papillomaviruses. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:75-91.

141. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): complete round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(2):440–8.
142. Ohri N, Kapoor C, Mohemmed RP, Vaidya S. An update on intraoral application of colposcopy. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014 Sep-Dec;18(3):403-10. doi: 10.4103/0973-029X.151328. PMID: 25948996; PMCID: PMC4409186.
143. Okadome M, Saito T, Tanaka H. Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). Potential impact of combined high- and low-risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40:561–9.
144. Okunade, Kehinde Sharafadeen. Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* vol. 40,5 (2020): 602-608. doi:10.1080/01443615.2019.1634030.
145. Ordi, J., Sagasta, A., Munmany, M., Rodríguez-Carunchio, L., Torné, A., & del Pino, M. Usefulness of p16/Ki67 immunostaining in the triage of women referred to colposcopy. *Cancer cytopathology*. 2014, 122(3), 227–235. <https://doi.org/10.1002/cncy.21366>
146. Owens, C. L., Buist, D. S., Peterson, D., Kamineni, A., Weinmann, S., Ross, T., Williams, A. E., Stark, A., Adams, K. F., Doubeni, C. A., & Field, T. S. Follow-up and clinical significance of unsatisfactory liquid-based Papanicolaou tests. *Cancer cytopathology*. 2015, 123(1), 59–65. <https://doi.org/10.1002/cncy.21490>
147. Panay Nick, Palacios Santiago, Bruyniks Nico, Particco Martire, Nappi E. Rossella. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*, Volume 124, 2019: p. 55-61. ISSN 0378-5122, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.013>.
148. Parveen, Umme & Nur, Ayesha & Chowdhury, Shahin. Evaluate the effectiveness of various diagnostic criteria and treatment outcomes in colposcopy screening for cervical cancer in a tertiary care medical college and hospital. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2023; 12. 2600-2604. 10.18203/2320-1770.ijrcog20232711.

149. Paunovic, V. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low and high-grade lesions of the cervix / V. Paunovic, S. Konevic, T. Paunovic // J. BUON. – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 659-665.
150. Pedersen K, Burger EA, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: the value of stratifying guidelines. *Eur J Cancer*. 2018;91:68–75.
151. Petri K.U., Niemenen P.J., Leeson S.S. etc. 2017 update of the European Federation of Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 224. 2017: 137–41. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.024
152. Petry K. U. HPV and cervical cancer. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum*. 2014, 244, 59–62. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.936683>
153. Pimple S., Mishra G., Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol*. - 2016. - Volume 28(1). - P.4-10.
154. Pirtea L. et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with highgrade cervical lesions: an observational study / // *BMC Surg*. – 2016. – Vol. 16, 1. – P. 70.
155. Plummer M., Peto J., Franceschi S. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Iny. J. Cancer*. - 2014. - Vol. 130 911). - P. 2638-2644.
156. Podfigurna, A., Szeliga, A., & Męczekalski, B. Climacteric Syndrome. *Female Reproductive Dysfunction*, 2020, 1-26.
157. Polman, N. J., Ebisch, R. M. F., Heideman, D. A. M., et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology*. 2019, 20(2), 229–238. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30763-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30763-0)
158. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary Syndrome of Menopause: New Terminology for Vulvovaginal Atrophy from the International Society for the Study of

Womens Sexual Health and The North American Menopause Society. The Journal of Sexual Medicine. 2014; 11(12): 2865–72

159. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; Chapter 10., Colposcopic examination of the abnormal cervix. 2017. (IARC Technical Report, No. 45.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568376/>

160. Rahangdale L., Mungo C.O. Connor S., Chibwesha C. J., Brewer N.T. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk BMJ (2022); 379:e070115 doi:10.1136/bmj-2022-070115.

161. Rao, R., Molina, D., Halligan, A. M., Vakil, B., Alperstein, S. A., & Hoda, R. S. Negative computer-imaged ThinPrep Pap test and positive hybrid capture2 HPV co-testing results: A quality assurance review. *Diagnostic cytopathology*. 2015, 43(9), 763–769. <https://doi.org/10.1002/dc.23303>

162. Reed SD, Lampe JW, Qu C, Copeland WK, Gundersen G, Fuller S, et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause*. 2014; 21(2): 153–8.

163. Reich O, Regauer S, Mart S, Schmidt D, Horn L, Dannecker S, et al. Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva And Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract. *Geburts hilfe Frauenheilkd*. 2015; 75 (10): 1018–1020. doi: 10.1055/s-0035-1558052.

164. Rezniczek, G. A., Hecken, J. M., Rehman, S., Dogan, A., Tempfer, C. B., & Hilal, Z. Syringe or mask? Loop electrosurgical excision procedure under local or general anesthesia: a randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020, 223(6), 888.e1–888.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.041>

165. Richards, K. H., Doble, R., Wasson, C. W., Haider, M., Blair, G. E., Wittmann, M., & Macdonald, A. Human papillomavirus E7 oncoprotein increases production of the anti-inflammatory interleukin-18 binding protein in keratinocytes. *Journal of virology*. 2014, 88(8), 4173–4179. <https://doi.org/10.1128/JVI.02546-13>

166. Ronco G, Dillner J, Elfström KM. International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2018;383(9916):524–32.
167. Roura, E., Castellsagué, X., Pawlita, M., Travier, N., et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *International journal of cancer*. 2014, 135(2), 453–466. <https://doi.org/10.1002/ijc.28666>
168. Ruano, Y., Torrents, M., & Ferrer, F. J. Human papillomavirus combined with cytology and margin status identifies patients at risk for recurrence after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *European journal of gynaecological oncology*. 2015, 36(3), 245–251.
169. Russomano F., Tristao M.A.P., Côrtes R., de Camargo M.J. A comparison between type 3 excision of the transformation zone by straight wire excision of the transformation zone (SWETZ) and large loop excision of the transformation zone (LLETZ): A randomized study. *BMC Womens. Health*. 2015;15:12. doi: 10.1186/s12905-015-0174-5.
170. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *Journal of Women's Health*. 2016; 25(4): 332–9.
171. Sawaya G.F., Huchko M.J. Cervical Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2017 Jul;101(4):743-53.
172. Scavello, I., Maseroli, E., Di Stasi, V., Vignozzi, L. Sexual health in menopause. *Medicina*, 2019, 55(9), 559.
173. Serrano B., San Jose S., Toews S., Quiros B., Munoz N., Bosch H., et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV's 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in female anogenital lesions. *European Journal of Cancer*. 2015;51(13):1732-1741. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.001.
174. Shastri, S.S., Temin, S., Almonte, M., Basu, P., Campos, N.G., et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Update. *JCO global oncology*. 2022, 8, e2200217. <https://doi.org/10.1200/GO.22.00217>
175. Shieh A, Greendale GA, Cauley JA, Karvonen-Gutierrez C, Crandall CJ, Karlamangla AS. Estradiol and Follicle-Stimulating Hormone as Predictors of Onset of Menopause Transition-Related Bone Loss in Pre- and Perimenopausal Women. *Journal*

of Bone and Mineral Research. 2019;34(12):2246–53.

176. Shurpyak, S. O. Негормональна терапія менопаузальних розладів (огляд літератури). *Практикуючий лікар*, 2024, (1), 44-51.

177. Sideri M., Igidbashian S. HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer. *Lancet*. 2014 Apr 12;383(9925):1294.

178. Silva D.C., Goncalves A.K., Cobucci R.N., Mendonca R.C., Lima P.H., Cavalcanti G.Jr. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions – A systematic review. *Pathol Res Pract*. 2017 Jul;213(7):723-9.

179. Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer*. 2016;139:2771–80.

180. Small W. Jr, Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017 Jul 1;123(13):2404-12.

181. Smith M, Canfell K. Impact of the Australian National Cervical Screening Program in women of different ages. *Med J Aust*. 2016;205:359– 64.

182. Song D. The negative conversion of high-risk human papillomavirus and its performance in surveillance of cervical cancer after treatment: a retrospective study // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 295, № 1. – P. 197-203.157

183. Sourouni, M., Zangger, M., Honermann, L., Foth, D., Stute, P. Assessment of the climacteric syndrome: a narrative review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2021, 304, 855-862.

184. Spinillo, A., Gardella, B., Roccio, M., Alberizzi, P., Silini, E. M., & Dal Bello, B. Untypable human papillomavirus infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia among women with abnormal cervical cytology. *Journal of medical virology*. 2014, 86(7), 1145–1152. <https://doi.org/10.1002/jmv.23938>

185. Stanikova D, Zsido RG, Luck T, Pabst A, Enzenbach C, Bae YJ, et al. Testosterone imbalance may link depression and increased body weight in premenopausal women. *Translational Psychiatry*. 2019; 9(1).

186. Stensen S. Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: A population-based study. *Int. J. Cancer*. 2016; 138 (2): 361 - 368.
187. Sukhanova AA, Sokolova YeI. Comparative characteristics of local destructive methods of treatment of precancerous pathology of the cervix. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*. 2019;36:98–103.
188. Suwalska, A., Owczarek, W., & Fiedor, P. Przydatnosc kliniczna metod wykorzystywanych w diagnostyce zmian wywołanych zakazeniem wirusem brodawczaka ludzkiego [Clinical usefulness of diagnostic methods for human papilloma virus dependent lesions]. *Polski merkurusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2014, 36(212), 129–132.
189. Sweet, M.G., Schmidt-Dalton T.A., Weiss P.M., Madsen K.P. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *American family physician*. 2015;85(1):35-43.
190. Szostek, S., Zawilinska, B., Biernat-Sudolska, M., Kopec, J., Kleszcz, E., Koprynia, M., Rojek-Zakrzewska, D., & Kosz-Vnenchak, M. Differences in the expression of human papillomavirus type 16 (HPV-16) E6 oncogene mRNA in SiHa cell line inoculated with CMV, HSV or ureaplasmas. *Folia biologica*. 2014, 62(1), 73–78. https://doi.org/10.3409/fb62_1.73
191. Szymanski J., Zareba K., Jakiel G., Słabuszewska-Jozwiak A. Genitourinary syndrome of menopause—is the problem solved? State of the art 2018. *Przegląd menopauzalny*. 2018;17(4):168.
192. Than, S., Moran, C., Beare, R., Vincent, A. J., Collyer, T. A., Wang, W., Srikanth, V. K. Interactions between age, sex, menopause, and brain structure at midlife: a UK Biobank study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021, 106(2), 410-420.
193. The RAND 36-Item Short Form Survey (SF-36) scoring instructions. RAND, 2024. https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html

194. Tjalma W. A. The ideal cervical cancer screening recommendation for Belgium, an industrialized country in Europe. *European journal of gynaecological oncology*. 2014, 35(3), 211–218.
195. Tota JE, Bentley J, Blake J. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med*. 2017;98:5–14.
196. Tota, J. E., Ramana-Kumar, A. V., El-Khatib, Z., & Franco, E. L. The road ahead for cervical cancer prevention and control. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2014, 21(2), e255–e264. <https://doi.org/10.3747/co.21.1720>
197. Tsikouras P., Zervoudis S., Manav B., Tomara E., Iatrakis G., Romanidis C., et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON*. 2016 Mar-Apr;21(2):320-5.
198. Vaughan A. Providing contraception for perimenopausal women. *Practice Nursing*. 2019;30(4):114–8.
199. Verma, I., Jain, V., Kaur T. Application of Bethesda system for cervical cytology in unhealthy cervix // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8, № 9. – P. OC26-30.
200. Vici, P., Pizzuti, L., Mariani, L., Zampa, G., Santini, D., et al. Targeting immune response with therapeutic vaccines in premalignant lesions and cervical cancer: hope or reality from clinical studies. *Expert review of vaccines*. 2016, 15(10), 1327–1336. <https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1176533>
201. Vintermyr, O. K., Iversen, O., Thoresen, S., Quint, W., Molijn, A., de Souza, S., Rosillon, D., & Holl, K. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway. *Gynecologic oncology*. 2014, 133(2), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.004>
202. Webb, A. E., Reissing, E. D., & Huta, V. Orgasm Rating Scale and Bodily Sensations of Orgasm Scale: Validation for Use with Pre, Peri, and Post-Menopausal Women. *The journal of sexual medicine*, 2022, 19(7), 1156-1172.
203. Weber MT, Maki PM, Mcdermott MP. Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142: 90–8.

204. Wilkinson TM, Sykes PHH, Simcock B, Petrich S. Recurrence of high-grade cervical abnormalities following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(769):1–7.
205. World Health Organization (WHO). Cervical cancer. 07.05.2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
206. World Health Organization Comprehensive Cervical Cancer Control (2021). Explanatory notes for 2021 cervical cancer profiles. URL: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd>
207. World Health Organization. Human Papillomavirus (HPV). Geneva: WHO; 2022 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/human-papillomavirus>.
208. Zambotti MD, Colrain IM, Javitz HS, Baker FC. Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril*. 2014; 102 (6).
209. Zhong, P., Li, J., Gu, Y., Liu, Y., Wang, A., Sun, Y., & Lu, L. P16 and Ki-67 expression improves the diagnostic accuracy of cervical lesions but not predict persistent high risk human papillomavirus infection with CIN1. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015, 8(3), 2979–2986.
210. Zhou W.Q., Shen Q.Y., Y.H. [et al.]. Expressions of survivin, P16(INK4a), COX-2 and Ki-67 in cervical cancer progression reveal the potential clinical application. *Heb. J. Gynaecol. Oncol.* –2015. – V.36(1). – P.62-68.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. T.G. Laskava, V.A. Beniuk, O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk, L.D. Lastovetska. Psychoemotional state quality of life of nullparous women with recurrent squamous epithelial exocervical epithelium in the perimenopausal period. Reproductive Health of woman. Репродуктивне здоров'я жінки. № 5(60)/2022, 57-61. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265474> (Дисертанткою проведене клінічне обстеження, тестування пацієнток, аналіз та статистичне обчислення результатів дослідження, оформлення і написання статті)
2. Бенюк В., Гончаренко, В., Ласкава, Т., Щерба, О., Ластовецька, Л., Никонюк, Т., Майданник, І., & Веретельник Я. Особливості мікробіому піхви та функціональної активності епітеліальних клітин при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку./Репродуктивне здоров'я жінки, 2023, (4), 66–73. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285767> (Дисертанткою проведений аналіз наукової літератури, відбір архівного матеріалу, дослідження факторів ризику виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок перименопаузального віку, оформлено статтю до друку)
3. Бенюк В., Гінзбург В., Гончаренко В., Никонюк Т., Ласкава Т., Усевич І., Россовська М. Фармакологічна корекція імунологічних порушень у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, асоційованою з папіломавірусною інфекцією. /Репродуктивне здоров'я жінки, (3), 68-76. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.306410> (Дисертанткою проведене клінічне обстеження, аналіз та статистичне обчислення результатів дослідження, оформлення і написання статті)
4. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок

перименопаузального віку. /«Здоров'я жінки», 2024, 5(174), 10-20. Фахове видання. <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/320195/310784> (Авторкою проведене лабораторне обстеження пацієнток, аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті до друку).

5. T.G. Laskava, Nykoniuk T.R., Kovaliuk T.V. Management of recurrent HPV-associated cervical intraepithelial neoplasias in women of perimenopausal age. / Reproductive Health of woman. Репродуктивне здоров'я жінки, 2025. (Дисертанткою проведено розподілення пацієнток за клінічними підгрупами, аналіз отриманих клініко-лабораторних результатів, обробка статистичних даних, оформлення статті до друку)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів

1. Бенюк В., Гінзбург В., Гончаренко В., Никонюк Т., Ласкава Т., Усевич І., Россовська М. Фармакологічна корекція імунологічних порушень у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, асоційованою з папіломавірусною інфекцією. /Репродуктивне здоров'я жінки, (3),68-76. SCOPUS. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.306410>

(Дисертанткою проведене клінічне обстеження, аналіз та статистичне обчислення результатів дослідження, оформлення і написання статті)

2. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В. ВПЛ-асоційована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія: лікування та реабілітація в жінок перименопаузального віку. /«Здоров'я жінки», 2024, 5(174), 10-20. Фахове видання. <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/320195/310784> (Авторкою проведене лабораторне обстеження пацієнток, аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті до друку)

3. T.G. Laskava, Nykoniuk T.R., Kovaliuk T.V. Management of recurrent HPV-associated cervical intraepithelial neoplasias in women of perimenopausal age. / Reproductive Health of woman. Репродуктивне здоров'я жінки, 2025, Фахове видання. (Дисертанткою проведено розподілення пацієнток за клінічними

підгрупами, аналіз отриманих клініко-лабораторних результатів, обробка статистичних даних, оформлення статті до друку)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати

1. Ласкава Т.Г., Щерба О.А., Ластовецька Л.Д., Іванюта С.О. Аналіз показників психоемоційного здоров'я жінок з рецидивуючою дисплазією епітелію шийки матки в перименопаузальному періоді. Збірник матеріалів науково-практичної конференції до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2022 р., 16 вересня 2022 р., 119-129 с. *(Дисертанткою наведено результати та аналіз клінічного обстеження і тестування пацієнток, статистичного обчислення результатів дослідження, оформлення і написання тез)*
2. Ласкава Т.Г., Никонюк Т.Р., Муляренко Т. К. Медико-соціальний аудит ВПЛ-позитивних жінок перименопаузального віку з рецидивною після хірургічного лікування цервікальною інтраепітеліальною неоплазією високого ступеня. Збірник матеріалів науково-практичної конференції до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2024 р. Ukrainian scientific medical youth journal, 2024, Supplement 3(148) <http://mmj.nmuofficial.com> *(Дисертанткою наведено результати ретроспективного клініко-статистичного аналізу визначення факторів ризику виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок перименопаузального віку, оформлено тези до друку).*