

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

НЕЙМАРК ОЛЕГ СВЯТОСЛАВОВИЧ

УДК 618.146-006-08:618.98:576.893.161.21

**ДИСЕРТАЦІЯ
АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ З
ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ НА ФОНІ
ТРИХОМОНАДНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я», Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня **доктора філософії**

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

_____Неймак О.С.

Науковий керівник – Диндар Олена Анатоліївна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Неймарк О.С. Алгоритм ведення жінок фертильного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією на фоні трихомонадної інфекції – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія») – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України, Київ, 2023.

Протягом останніх років в Україні спостерігається несприятлива епідеміологічна ситуація щодо захворювань, які передаються статевим шляхом. Особливе місце в їх структурі займає генітальна папіломавірусна інфекція (ПВІ). У випадках передраку та раку шийки матки високоонкогенні штами вірусу папіломи людини (ВПЛ) виявляються майже в усіх випадках. Разом з тим, у патогенезі розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) залишається недостатньо вивченою залежність вірусного навантаження від наявності запального процесу шийки матки, викликаного трихомонадною інфекцією. Важливим є той факт, що в практичній гінекології немає єдиної думки про тактику ведення жінок з ЦІН на тлі інфікування ВПЛ у поєднанні з генітоуринарним трихомоніазом, що обумовило мету дослідження - підвищення ефективності лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, асоційованої з вірусом папіломи людини, на тлі генітоуринарного трихомоніазу у жінок репродуктивного віку шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Генітоуринарний трихомоніаз є досить розповсюдженим захворюванням сечостатевої системи і належить до інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). У світі кожного року на ІПСШ хворіє близько 170 мільйонів людей, з них носійство на трихомоніаз діагностують у 40-50% пацієнтів зі змішаною урогенітальною інфекцією. Важливість проблеми визначається не тільки патогеністю та вірулентністю, розповсюдженням, частим виникненням психічної

та сексуальної дисгармонії в сім'ї, але і тяжкими ускладненнями, що проявляються безпліддям, різними патологічними станами під час вагітності та пологів, народженням хворих немовлят. Останнім часом досить часто діагностують гідросальпінкс, основною причиною якого є трихомонадна інфекція. Утворений в результаті запалення маткових труб, злуковий процес призводить до розвитку жіночого безпліддя. Практично в усіх випадках вагітності, що завмерла в терміні до дванадцяти тижнів і позаматкової вагітності, знаходять трихомонади. Отже, підвищення ефективності діагностики і лікування генітоуринарного трихомоніазу є надзвичайно актуальним питанням в аспекті збереження репродуктивного здоров'я.

Завдання дослідження:

1. На підставі проведення клініко-статистичного аналізу розробити методику прогнозування та визначити найбільш значущі чинники ризику розвитку і прогресування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, обумовленої папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу у жінок репродуктивного віку.
2. Проаналізувати і оцінити особливості функціонування екосистеми піхви, з урахуванням факторів неспецифічної резистентності, у жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу та в період посттрихомонадної реконвалесценції.
3. Визначити якісний склад та варіанти моно- і поліінфікування вірусом папіломи людини у жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу та в період посттрихомонадної реконвалесценції.
4. Встановити вплив активності вірусного навантаження ВПЛ на ступінь тяжкості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок репродуктивного віку у період загострення генітоуринарного трихомоніазу та в період посттрихомонадної реконвалесценції.
5. Провести аналіз і дати оцінку кольпоскопічних та цитологічних особливостей у

жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу та в період посттрихомонадної реконвалесценції.

6. Розробити патогенетично обґрунтований алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для пацієнок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу, з урахуванням активності вірусного навантаження та супутніх запальних процесів, обумовлених трихомонадною інфекцією, та оцінити його ефективність.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних визначено чинники ризику виникнення ЦІН шийки матки, асоційованих з ВПЛ у жінок репродуктивного віку з генітоуринарним трихомоніазом. Розроблено методику прогнозування ризику розвитку та прогресії ЦІН шийки матки на тлі ПВІ у жінок репродуктивного віку з генітоуринарним трихомоніазом та визначено прогностично значимі фактори. Вперше проаналізовано особливості функціонування екосистеми піхви з урахуванням стану клітинного метаболізму на підставі аналізу змін біохімічних показників та факторів неспецифічної резистентності піхвового вмісту (ПВ) у жінок репродуктивного віку з ЦІН шийки матки, асоційованою з ВПЛ в період загострення трихомоніазу та в період посттрихомонадної реконвалесценції. Встановлено та науково підтверджено роль запального процесу шийки матки, викликаного трихомонадною інфекцією, в генезі розвитку ЦІН шийки матки у жінок репродуктивного віку. Вперше визначено вплив активності вірусного навантаження ВПЛ на ступінь тяжкості ЦІН шийки матки у жінок репродуктивного віку при генітоуринарному трихомоніазі та в період посттрихомонадної реконвалесценції. Доведено та науково обґрунтовано необхідність впровадження алгоритму системи ведення жінок з ЦІН шийки матки, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу.

Практична значимість дисертаційної роботи полягає в тому, що в результаті проведених досліджень розроблено та впроваджено патогенетично обґрунтований

покроковий алгоритм сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для ведення жінок репродуктивного віку з ЦІН шийки матки, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу із застосуванням методу ультразвукової кавітації. Це дозволило підвищити ефективність терапії ЦІН, провести профілактику дисбіотичних порушень у період посттрихомонадної реконвалесценції, зменшити кількість рецидивів ЦІН.

Для вирішення поставленої мети і завдань дослідження проведено у два етапи. Перший етап включав ретроспективний клініко-статистичний аналіз архівного матеріалу 392 медичних карт амбулаторних пацієнок репродуктивного віку з генітоуринарним трихомоніазом, хронічним цервіцитом та ЦІН шийки матки, обумовленою папіломавірусною інфекцією. На підставі проведеного клініко-статистичного аналізу та розробленої методики прогнозування, нами визначено найбільш значущі чинники ризику розвитку фонових та передракових захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку з ПВІ та генітоуринарним трихомоніазом, а саме: неорганізовані верстви населення ($p < 0,05$), шкідливі звички ($p < 0,001$), наявність в анамнезі доброякісних пухлин яєчників ($p = 0,016$) та внутрішньоматкової патології ($p = 0,003$), гідросальпінксу або сактосальпінксу ($p = 0,011$), дисбіозу вагінального біотопу ($p < 0,001$), мікоплазменної ($p = 0,002$), уреоплазменної ($p = 0,003$), герпес-вірусної ($p < 0,001$) та хламідійної інфекції ($p = 0,043$), деструктивне лікування шийки матки ($p < 0,001$), наявність пологів ($p < 0,001$), операції кесарева розтину ($p = 0,003$), мимовільних викиднів ($p = 0,003$), артифіційних абортів ($p < 0,001$), відсутність контрацепції ($p < 0,001$). У більшості ретроспективно обстежених пацієнок спостерігався симбіоз декількох чинників ризику. Безпосередня взаємодія їх між собою та системний негативний вплив на організм створили передумови для розвитку ЦІН шийки матки, що доводить необхідність стратифікації груп ризику, потребує менеджменту патології шийки матки у разі наявності ВПЛ та генітоуринарного трихомоніазу, буде сприяти підвищенню ефективності діагностики, лікування, попередженню розвитку рецидивів ЦІН шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Згідно з розробленим дизайном, на другому (проспективному) етапі

проведено комплексне обстеження 200 жінок репродуктивного віку з хронічним цервіцитом та ЦІН шийки матки, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу. Всіх пацієнок за результатами обстежень розподілено на три групи в залежності від ступеня ураження шийки матки за системою цитологічної оцінки за Бетесда: I група включала 50 (25%) жінок з ASCUS, II група - 118 (59%) з LSiL (ЦІНІ), III група - 32 (16%) пацієнтки з HSiL (ЦІНІІ). Контрольну групу склали 50 соматично та клінічно здорових жінок з цитологічним заключенням NILM та без наявної сечостатевої інфекції. В динаміці лікування та подальшого спостереження обстежених пацієнок кожної групи розподілено на дві підгрупи в залежності від запропонованого комплексу терапії - основну (А) та порівняння (Б). Основну підгрупу склали 133 жінки, які застосовували розроблений і запропонований нами алгоритм лікувально-профілактичних заходів, з яких - IA – 33 жінки з результатами PAP тесту та традиційного цитологічного заключення - ASCUS, IIA – 77 пацієнок з LSiL (ЦІНІ), IIIA – 23 жінки з HSiL (ЦІНІІ). До групи порівняння увійшло 67 хворих, що отримували традиційну терапію генітоуринарного трихомоніазу, з яких IB підгрупа – 17 жінок з ASCUS, IIB – 41 пацієнтка з LSiL (ЦІНІ), IIIB - 9 жінок з HSiL (ЦІНІІ).

Вивчення анамнезу проспективно обстежених жінок дозволило зробити висновок, що для пацієнок з LSIL та HSIL характерним був старший вік, порівняно з респондентками з ASCUS ($p < 0,05$) та контрольної групи ($p < 0,01$), превалювали жінки у незареєстрованому шлюбі ($p < 0,05$), належали до неорганізованих верств населення ($p < 0,05$), мали короткий інтервал між віком менархе і віком статевого дебюту ($p < 0,05$), більшу кількість вагітностей, абортів та пологів ($p < 0,05$), запальних захворювань органів малого тазу ($p < 0,05$), інфекцій, що передаються статевим шляхом ($p < 0,05$), порушення менструального циклу ($p < 0,05$), шкідливі звички ($p < 0,05$) і, в багатьох випадках, відсутність контрацепції ($p < 0,05$). Враховуючи завдання, що поставлені в дисертаційній роботі, нами визначено відповідний комплекс сучасних клініко-лабораторних, кольпоскопічних, імунологічних, мікробіологічних, бактеріологічних, молекулярно-біологічних, цитологічних та статистичних методів дослідження. Виявлено збільшення

кількості виділень зі статевих шляхів у 2,6 рази та їх патологічний характер у жінок з ПВІ та генітоуринарним трихомоніазом ($p < 0,01$), підвищення кислотності ПВ в 1,2 рази ($p < 0,05$), показника амінного тесту в 13 разів ($p < 0,01$), концентрації білка в 2,3 рази ($p < 0,01$), порівняно зі здоровими жінками, що свідчить про наявність запального процесу і розвиток дисбіозу піхви та не залежить від ступеня ураження шийки матки ($p > 0,05$). Аналіз показників мінерального обміну ПВ визначив зниження концентрації іонів міді в 1,7 рази ($p < 0,01$), заліза в 1,9 рази ($p < 0,01$), кальцію в 1,6 рази ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі жінок, що пов'язано з гіперколонізацією анаеробними мікроорганізмами ПВ та забезпеченням пластичних і енергетичних потреб *Trichomonas vaginalis*. Оцінка активності ферментів виявила зростання рівня лужної фосфатази в 3,7 рази ($p < 0,05$), креатинфосфокінази у 10,6 рази ($p < 0,01$), АсАТ у 6,5 рази ($p < 0,01$), АлАТ у 9,1 рази ($p < 0,01$), лактатдегідрогенази у 5,4 рази ($p < 0,05$), α -амілази в 3,3 рази ($p < 0,05$) у пацієток з ПВІ та генітоуринарним трихомоніазом порівняно з показниками здорових жінок, що пов'язано з ерозивними ураженнями шийки матки, викликаними активацією цитолітичних процесів і підвищенням рН ПВ у разі запального пошкодження клітин. При дослідженні неспецифічної резистентності встановлено зниження в 1,9 рази середнього значення вмісту sIgA ($p < 0,05$), що викликано порушенням функціональної активності плазматичних клітин. Отже, у жінок з ВПЛ та генітоуринарним трихомоніазом мають місце суттєві порушення біохімічних показників та неспецифічної резистентності ПВ, що свідчить про патологію основних видів клітинного метаболізму. Зміни у складі ПВ визначають особливості функціональної активності епітелію піхви і складу вагінального біотопу. Дисбіоз піхви, в свою чергу, є підґрунтям до розвитку персистенції ВПЛ з тенденцією до формування тяжких форм ЦІН та раку шийки матки.

Дослідження стану мікробіологічної спільноти піхви жінок з ПВІ та трихомонадною інфекцією виявило, що, окрім моноінфікування умовно-патогенною мікрофлорою, у 26% пацієток з ASCUS, у 17,8% - з LSIL та у 18,8% - з HSIL має місце асоціація мікроорганізмів. Проте, між групами пацієток різниці по якісному і кількісному складу мікрофлори не виявлено ($p > 0,05$).

При порівнянні особливостей генотипування обстежених пацієнток встановлено, що ВПЛ 16 типу та ВПЛ 18 типу в 1,6 рази та у 1,9 рази частіше зустрічався у жінок з LSIL та HSIL, ніж у респонденток з ASCUS ($p < 0,05$). ВПЛ 31 мав місце частіше в 3,8 ($p < 0,01$) та 2,5 рази ($p < 0,05$), ВПЛ 33 - частіше в 2,4 та 2,5 рази ($p < 0,05$), ВПЛ 58 частіше в 2,1 та в 1,6 рази ($p < 0,05$) у пацієнток з LSIL та HSIL, ніж у жінок з ASCUS. У хворих з HSIL в 1,9 рази частіше виявлено ВПЛ 45 типу, ніж у пацієнток з ASCUS і LSIL ($p < 0,05$). Аналіз моно- і множинної ВПЛ-інфекції пацієнток з ASCUS встановив, що один тип ВПЛ зустрічався в 72% випадків, два типи – у 24%, три – у 4% жінок. У пацієнток з LSIL один тип ВПЛ зустрічався в 1,4 рази рідше, два типи - у 1,3 рази частіше, три типи - у 2,6 рази частіше ($p < 0,05$), ніж у жінок з ASCUS. Поєднання чотирьох і більше типів мало місце у 5,9% пацієнток. У жінок з HSIL один тип ВПЛ зустрічався в 1,5 рази рідше, ніж у разі LSIL та у 2,1 рази рідше, ніж у пацієнток з ASCUS ($p < 0,05$). Два типи ВПЛ мали місце частіше в 1,3 рази, ніж у випадку LSIL та у 1,7 рази частіше, ніж у пацієнток з ASCUS ($p < 0,05$). Три типи діагностовано в 1,5 рази частіше у респонденток з HSIL ($p < 0,05$), ніж з LSIL та у 3,9 разів частіше, ніж у жінок з ASCUS ($p < 0,01$). Чотири і більше типів виявлено в 1,6 рази частіше у хворих з HSIL, ніж у пацієнток з LSIL ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз активності вірусного навантаження в залежності від важкості ураження шийки матки дозволив встановити, що клінічно значуще вірусне навантаження в 1,7 рази частіше мало місце у пацієнток з LSIL та HSIL, ніж у жінок з ASCUS ($p < 0,05$). В той же час, не відмічено різниці показника 3,5Lg-6,5Lg між пацієнтками з LSIL і HSIL ($p > 0,05$). Вірусне навантаження вище порогу прогресії (більше 6,5Lg) діагностовано в 1,6 рази частіше у хворих з LSIL, ніж з ASCUS ($p < 0,05$), у 2 рази частіше у жінок з HSIL, ніж з LSIL ($p < 0,05$) та у 3,2 рази частіше у пацієнток з HSIL, ніж з ASCUS ($p < 0,05$). Кольпоскопічно в 90%, 86,4% та 90% обстежених жінок з ASCUS, LSIL та HSIL спостерігалась картина запального процесу, превалювання аномальних кольпоскопічних ознак у разі LSIL і HSIL, а також поєднання аномальних кольпоскопічних картин, що діагностовано в 6 разів частіше, ніж у жінок з ASCUS ($p < 0,01$). Цитоморфологічно, у 92% жінок

ASCUS, у 72% - LSIL, у 65,6% - HSIL поєднувались з цитологічними ознаками вірусного ураження епітелія та запального процесу.

Розроблений нами патогенетично обґрунтований покроковий алгоритм заходів для пацієнток з цервіцитом та ЦІН шийки матки, з урахуванням кількісного і якісного складу ВПЛ, моно- та поліінфікування ВПЛ, активності вірусного навантаження та супутніх запальних процесів, обумовлених трихомонадною інфекцією, дозволив нормалізувати стан екосистеми піхви - мікробного пейзажу, біохімічних показників та неспецифічної резистентності ПВ. Нормоценоз піхви діагностовано у 4,6; 4,9 та 6,3 рази частіше у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL основних підгруп спостереження ($p < 0,01$), ніж у пацієнток, підгруп порівняння. Бактеріальний вагіноз і перехідний тип мазка виявлявся в 5,7 та 3,5 рази рідше у жінок, які проходили терапію з застосуванням ультразвукової кавітації, ніж у респонденток, що отримували традиційну терапію ($p < 0,01$). Завдяки проведеній патогенетично обґрунтованій терапії у 98,1% жінок з ASCUS, у 82,2% -з LSIL та у 48,9% з HSIL відбулась елімінація ВПЛ, що в 1,2 та 1,9 разів частіше, ніж у пацієнток з LSIL та HSIL підгруп порівняння ($p < 0,05$). Множинне інфікування ВПЛ діагностовано рідше в 2,3 рази у хворих з LSIL та в 2,1 рази – з HSIL ($p < 0,05$). Кількість випадків клінічно значимого вірусного навантаження у жінок з LSIL зменшилась в 1,5 рази ($p < 0,05$) при відсутності випадків вище порогу прогресії. У хворих з HSIL встановлено зменшення випадків клінічно значимого вірусного навантаження в 1,6 рази ($p < 0,05$), зменшення випадків вище порогу прогресії в 8,5 рази ($p < 0,01$), порівняно зі значеннями, отриманими до проведення терапії, що у 3,5 рази виявилось ефективнішим, ніж у пацієнток, що отримували традиційну терапію ($p < 0,05$). У жінок з ASCUS та LSIL кольпоскопічно діагностовано нормокартину, у пацієнток з HSIL – аномальну кольпоскопічну картину 1-го типу. У підсумку висновок PAP тесту NILM мали 100% пацієнток з ASCUS, 94,8% жінок з LSIL. У 17,4% хворих з HSIL через 6 місяців від початку терапії діагностовано LSIL, що потребувало подальшого спостереження, 82,4% пацієнток проведено хірургічне лікування.

Ключові слова: Інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини,

генітоуринарний трихомоніаз, бактеріальний вагіноз, запальні захворювання органів малого тазу, антибіотикорезистентність, PAP тест, кольпоскопія, вірусне навантаження, секреторний імуноглобулін, екосистема піхви, біоценоз, безпліддя, якість життя.

SUMMARY

Oleg Neimark. The management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in women of reproductive age with trichomoniasis - Qualifying scientific paper as a manuscript (copyrights).

Thesis for the Doctor of Philosophy degree in the specialty Medicine "222" with the scientific specialty "Obstetrics and Gynecology" - National Medical University named after Bogomolets, Ministry for Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

Over the past few years, Ukraine has been experiencing an unfavorable epidemiological situation concerning sexually transmitted infections. Among these, genital human papillomavirus infection (HPV) holds a prominent place in its structure. In cases of precancerous conditions and cervical cancer, oncogenic types of the human papillomavirus (HPV) are detected in almost 100% of cases. However, the relationship between viral load and the presence of cervical inflammation caused by *Trichomonas* invasion remains insufficiently studied in the pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Importantly, in practical gynecology, there is no consensus on the management of women with CIN in the context of HPV infection combined with genitourinary trichomoniasis. This has motivated the goal of the research: to improve the effectiveness of the treatment of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus in reproductive-aged women by developing and implementing a pathogenetically justified algorithm of diagnostic and therapeutic preventive measures for genitourinary trichomoniasis.

Genital trichomoniasis is a common disease of the genitourinary system and refers to sexually transmitted infections. About 170 million people in the world get infected every year, and 40-50% of patients with mixed urogenital infection are diagnosed with *Trichomonas*. The importance of the problem is determined not only by the danger to health and epidemiological significance, the emergence of mental and sexual disharmony

in the family, but also by severe complications which manifest by infertility, pathology of pregnancy and childbirth, and the birth of sick infants. Recently, hydrosalpinx is an often diagnosed, the main cause of which is *Trichomonas* infection. Formed as a result of inflammation of the fallopian tubes, the mating process leads to the development of female infertility. In almost all cases of missed pregnancy up to twelve weeks and ectopic pregnancy, *Trichomonas* are found. Therefore, improving the effectiveness of the diagnosis and treatment of genital trichomoniasis is an extremely urgent issue in terms of maintaining reproductive health.

Research objectives:

1. Develop a prediction strategy and identify the most significant risk factors for the development of cervical intraepithelial neoplasia in reproductive-aged women with papillomavirus infection and genitourinary trichomoniasis through clinical-statistical analysis.
2. Analyze and assess the functioning characteristics of the vaginal ecosystem, considering non-specific resistance factors, in reproductive-aged women with cervical intraepithelial neoplasia on the background of papillomavirus infection during genitourinary trichomoniasis and in the post-trichomoniasis convalescent period.
3. Determine the qualitative composition and variants of mono- and multiple infections with the human papillomavirus in reproductive-aged women with cervical intraepithelial neoplasia during *Trichomonas* invasion and in the post-trichomoniasis convalescent period.
4. Establish the impact of viral load activity of the human papillomavirus on the severity of cervical intraepithelial neoplasia in reproductive-aged women with genitourinary trichomoniasis and in the post-trichomoniasis convalescent period.
5. Conduct an analysis and provide an assessment of colposcopic and cytological features in reproductive-aged women with cervical intraepithelial neoplasia in the context of papillomavirus infection during genitourinary trichomoniasis and in the post-trichomoniasis convalescent period.
6. Develop a pathogenetically justified algorithm for diagnostic and therapeutic preventive measures for patients with cervical intraepithelial neoplasia of varying

severity, taking into account the activity of viral load and concomitant inflammatory processes caused by *Trichomonas* invasion, and evaluate its effectiveness.

The scientific novelty of the obtained results consist in the study of clinical and anamnestic data to identify risk factors for the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of the cervix associated with human papillomavirus (HPV) in reproductive-aged women with genitourinary trichomoniasis. A methodology for predicting the risk of developing and progressing CIN of the cervix in reproductive-aged women with genitourinary trichomoniasis and HPV has been developed, and prognostically significant factors have been identified.

For the first time, an analysis and assessment of the functioning of the vaginal ecosystem have been conducted, and the state of cellular metabolism has been studied based on the analysis of changes in biochemical indicators and factors of nonspecific resistance of vaginal content (VC) in reproductive-aged women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of the cervix associated with human papillomavirus (HPV) during *Trichomonas* invasion and in the post-trichomoniasis convalescent period. The role of the inflammatory process of the cervix, induced by *Trichomonas* infection, in the genesis of CIN of the cervix in reproductive-aged women has been established and scientifically confirmed. For the first time, the influence of the activity of HPV viral load on the severity of CIN of the cervix in reproductive-aged women with genitourinary trichomoniasis and in the post-trichomoniasis convalescent period has been determined and scientifically substantiated. The necessity of implementing a guideline algorithm for women with CIN of the cervix on the background of HPV and genitourinary trichomoniasis has been demonstrated and scientifically proved.

The practical significance of this dissertation work lies in the development and implementation of a pathogenetically justified step-by-step algorithm that incorporates the use of ultrasonic cavitation, as well as modern diagnostic and therapeutic preventive measures for genitourinary trichomoniasis in reproductive-aged women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of the cervix associated with human papillomavirus (HPV). This has allowed for an increase in the effectiveness of CIN therapy, prevention of dysbiotic disturbances during the post-trichomoniasis convalescent period, and a

reduction in the number of CIN recurrences.

To accomplish the set goal and research tasks, the study was conducted in two stages. The first stage included a retrospective clinical-statistical analysis of archival records of 392 medical charts of reproductive-aged outpatient women with genitourinary trichomoniasis, chronic cervicitis, and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with human papillomavirus (HPV). Based on the conducted clinical-statistical analysis and the developed prediction methodology, the most significant risk factors for the development of background and precancerous cervical conditions in reproductive-aged women with HPV and genitourinary trichomoniasis were determined. These factors include: disorganized population groups ($p < 0.05$), harmful habits ($p < 0.001$), history of benign ovarian tumors ($p = 0.016$) and intrauterine pathology ($p = 0.003$), hydrosalpinx or sactosalpinx ($p = 0.011$), vaginal biotope dysbiosis ($p < 0.001$), mycoplasma infection ($p = 0.002$), ureaplasma infection ($p = 0.003$), herpesvirus infection ($p < 0.001$), chlamydial infection ($p = 0.043$), destructive treatment of the cervix ($p < 0.001$), history of childbirth ($p < 0.001$), cesarean section ($p = 0.003$), spontaneous miscarriages ($p = 0.003$), artificial abortions ($p < 0.001$), lack of contraception ($p < 0.001$). In most of the retrospectively examined patients, a combination of several risk factors was observed. The direct interaction among these risk factors and their systemic negative impact on the body created conditions for the development of CIN of the cervix. This underscores the necessity of stratifying patients into risk groups and requires a management strategy for cervical pathology in the presence of HPV and genitourinary trichomoniasis. Such an approach will contribute to improving the effectiveness of diagnosis, treatment, and the prevention of CIN recurrence in reproductive-aged women. According to the developed design, the second (prospective) stage of the study involved a comprehensive examination of 200 reproductive-aged women with chronic cervicitis and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of the cervix associated with human papillomavirus (HPV) infection and genitourinary trichomoniasis. Based on the examination results, all patients were divided into three groups: group I included 50 (25%) women with ASCUS, group II included 118 (59%) women with LSIL (CINI), group III consisted of 32 (16%) patients with HSiL (CINII). A control group was comprised of 50 somatically and clinically healthy women

with cytological findings of NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) and without evidence of urogenital infections. During the course of treatment and subsequent follow-up, each group of examined patients was further divided into two subgroups based on the proposed treatment regimen: the main (A) and the comparison (B) subgroups. The main subgroup consisted of 133 women who applied the developed and proposed algorithm of therapeutic and preventive measures. Within this subgroup: subgroup IA included 33 women with results from the HPV DNA test and traditional cytology report of ASCUS, subgroup IIA included 77 patients with LSiL (CINI), subgroup IIIA included 23 women with HSiL (CINII). The comparison group comprised 67 patients who received traditional treatment for genitourinary trichomoniasis. Within this group: subgroup IB included 17 women with ASCUS, subgroup IIB included 41 patients with LSiL (CINI), subgroup IIIB included 9 women with HSiL (CINII).

The study of the medical history of prospectively examined women led to the conclusion that for patients with LSIL and HSIL, the following characteristics were observed: older age compared to respondents with ASCUS ($p < 0.05$) and the control group ($p < 0.01$), a higher prevalence of women in unregistered marriages ($p < 0.05$), belonging to unorganized population groups ($p < 0.05$), a shorter interval between menarche and sexual debut ($p < 0.05$), a higher number of pregnancies, abortions, and deliveries ($p < 0.05$), a higher incidence of inflammatory diseases of the pelvic organs ($p < 0.05$), a higher incidence of sexually transmitted infections ($p < 0.05$), menstrual cycle disturbances ($p < 0.05$), harmful habits ($p < 0.05$), in many cases, the absence of contraception ($p < 0.05$) was noted. Taking into account the patient history data, their complaints, and the research objectives outlined in the dissertation work, a comprehensive set of modern clinical, laboratory, colposcopic, immunological, microbiological, bacteriological, molecular biological, cytological, and statistical research methods have been determined.

An increase in the quantity of genital tract secretions by 2.6 times and their pathological nature were observed in women with HPV and genitourinary trichomoniasis ($p < 0.01$). There was also a 1.2-fold increase in vaginal pH ($p < 0.05$), a 13-fold increase in the amine test ($p < 0.01$), and a 2.3-fold increase in protein concentration ($p < 0.01$) compared to healthy women. These findings indicate the presence of inflammatory

processes and the development of vaginal dysbiosis and are independent of the degree of cervical lesion ($p>0.05$). Analysis of the mineral metabolism parameters in vaginal secretions revealed a decrease in the concentration of copper ions by 1.7 times ($p<0.01$), iron by 1.9 times ($p<0.01$), and calcium by 1.6 times ($p<0.05$) compared to the control group. This is associated with the overcolonization of vaginal secretions by anaerobic microorganisms and their provision of plastic and energy needs to *Trichomonas vaginalis*. Assessment of enzyme activity showed an increase in the levels of alkaline phosphatase by 3.7 times ($p<0.05$), creatine phosphokinase by 10.6 times ($p<0.01$), AST by 6.5 times ($p<0.01$), ALT by 9.1 times ($p<0.01$), lactate dehydrogenase by 5.4 times ($p<0.05$), and α -amylase by 3.3 times ($p<0.05$) in patients with HPV and genitourinary trichomoniasis compared to healthy women. These changes are associated with erosive cervical lesions caused by the activation of cytolytic processes and an increase in vaginal pH in cases of inflammatory cell damage. The study of nonspecific resistance revealed a 1.9-fold decrease in the mean content of sIgA ($p<0.05$), which was caused by a disturbance in the functional activity of plasma cells. Therefore, women with HPV and genitourinary trichomoniasis exhibit significant disruptions in biochemical parameters and nonspecific resistance in vaginal secretions, indicating pathology in the basic types of cellular metabolism. Changes in the composition of vaginal secretions reflect the functional activity of vaginal epithelium and the composition of the vaginal biotope. Vaginal dysbiosis, in turn, serves as a basis for the persistence of HPV with a tendency to form severe forms of CIN and cervical cancer. The investigation of the microbiological community in the vagina of women with HPV and trichomonal invasion revealed that, in addition to mono-infection with conditionally pathogenic microflora, 26% of patients with ASCUS, 17.8% with LSIL, and 18.8% with HSIL had associations of microorganisms. However, there were no significant differences in the qualitative and quantitative composition of the microbiota between the patient groups ($p>0.05$).

Comparison of the genotyping characteristics of the examined patients revealed that HPV type 16 was found 1.6 and 1.8 times more often in women with LSIL and HSIL than in women with ASCUS ($p<0.05$). HPV 18 was found 1.6 and 1.9 times more often in women with LSIL and HSIL ($p<0.05$) compared to patients with ASCUS. HPV 31 was

3.8 times ($p<0.01$) and 2.5 times ($p<0.05$) more common, HPV 33 was 2.4 times and 2.5 times more common ($p<0.05$), and HPV 58 was 2.1 times and 1.6 times more common ($p<0.05$) in patients with LSIL and HSIL than in women with ASCUS. Women with HSIL were 1.9 times more likely to have HPV type 45 than patients with ASCUS and LSIL ($p<0.05$). The analysis of mono- and multiple HPV infection among patients with ASCUS revealed that one type of HPV was found in 72% of cases, two types - in 24%, and three types - in 4% of women. Patients with LSIL had one type of HPV 1.4 times less frequently, two types 1.3 times more frequently, and three types 2.6 times more frequently ($p<0.05$) than women with ASCUS. The combination of four or more was found in 5.9% of patients. Women with HSIL had one type of HPV 1.5 times less often than in those with LSIL and 2.1 times less often than in those with ASCUS ($p<0.05$). Two types of HPV were 1.3 times more common than in those with LSIL and 1.7 times more common than in patients with ASCUS ($p<0.05$). Three types were diagnosed 1.5 times more often in HSIL patients ($p<0.05$) than in LSIL and 3.9 times more often than in women with ASCUS ($p<0.01$). Four or more types were diagnosed 1.6 times more often in patients with HSIL than in patients with LSIL ($p<0.05$). A comparative analysis of viral load activity based on the severity of cervical involvement allowed us to establish that clinically significant viral load was 1.7 times more frequent in patients with LSIL and HSIL than in women with ASCUS ($p<0.05$). However, there was no difference in the 3.5Lg-6.5Lg index between patients with LSIL and HSIL ($p>0.05$). Viral load above the progression threshold (greater than 6.5Lg) was diagnosed 1.6 times more frequently in patients with LSIL than with ASCUS ($p<0.05$), 2 times more frequently in women with HSIL than with LSIL ($p<0.05$), and 3.2 times more frequently in patients with HSIL than with ASCUS ($p<0.05$).

Colposcopically, a picture of inflammation was observed in 90%, 86.4%, and 90% of examined women with ASCUS, LSIL, and HSIL, respectively, with a predominance of abnormal colposcopic signs in the case of LSIL and HSIL. The combination of abnormal colposcopic pictures was diagnosed 6 times more often than in women with ASCUS ($p<0.01$). Cytomorphologically, in 92% of women with ASCUS, 72% with LSIL, and 65.6% with HSIL, there were combined cytological signs of viral epithelial damage

and inflammation. In our pathogenetically based step-by-step guidelines of management patients with CIN we took into consideration the quantitative and qualitative composition of HPV, mono- and multiple HPV infection, viral load and associated inflammation caused by trichomonas which made possible to normalize the state of the vaginal ecosystem - microbial ecosystem, biochemical parameters, and nonspecific resistance of VC. Vaginal normocenosis was diagnosed 4.6, 4.9, and 6.3 times more often in women with ASCUS, LSIL, and HSIL who received a treatment based on our guidelines ($p < 0.01$) compared to patients who followed a traditional treatment plan. Bacterial vaginosis and transitional smear type were diagnosed 5.7 and 3.5 times less often in women treated with ultrasonic cavitation than in patients treated with conventional therapy ($p < 0.01$).

Thanks to the pathogenetically justified therapy, the elimination of HPV occurred in 98.1% of women with ASCUS, 82.2% with LSIL, and 48.9% with HSIL, which was 1.2 and 1.9 times more frequent than in patients with LSIL and HSIL in the comparison subgroups ($p < 0.05$). Multiple HPV infections were diagnosed less frequently by 2.3 times in patients with LSIL and 2.1 times in those with HSIL ($p < 0.05$). The number of cases of clinically significant viral load in women with LSIL decreased by 1.5 times ($p < 0.05$) with no cases above the progression threshold. In patients with HSIL, a reduction in clinically significant viral load cases by 1.6 times ($p < 0.05$) and a decrease in cases above the progression threshold by 8.5 times ($p < 0.01$) were observed compared to values obtained before therapy, which was 3.5 times more effective than in patients receiving traditional therapy ($p < 0.05$). In women with ASCUS and LSIL, a normal colposcopic picture was diagnosed, while in patients with HSIL, an abnormal colposcopic picture of the 1st type was observed. The PAP test results showed NILM in 100% of patients with ASCUS and 94.8% of women with LSIL. In 17.4% of patients with HSIL, LSIL was diagnosed 6 months after the start of therapy, requiring further monitoring, and 82.4% of patients underwent surgical treatment.

Key words: Intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, genitourinary trichomoniasis, bacterial vaginosis, pelvic inflammatory disease, antibiotic resistance, PAP test, colposcopy, viral load, secretory immunoglobulin, vaginal ecosystem, biocenosis, infertility, quality of life.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Ластовецька Л.Д., **Неймарк О.С.** Роль мікст-інфекції в генезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій//Медичні аспекти здоров'я чоловіка. №3 - 2018.- С.42-48. *(Дисертанту належить збір, аналіз і статистична обробка клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).*
<https://mazm.com.ua/ua/archive/2018/3%2830%29/pages-42-47/rol-mikst-infekciyi-v-genezi-cervikalnih-intraepitelialnih-neoplaziy-#Rol-mikst-infekciyi-v-genezi-cervikalnih-intraepitelialnih-neoplaziy->
2. **Неймарк О.С.**, Т.В. Ковалюк, С.В.Бенюк. Клініко-анамнестичні предиктори розвитку патології шийки матки // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018. №2 (42):108-112. *(Дисертанту належить виконання частини досліджень, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).* [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.173364](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.173364)
3. Dyndar O.A., **Neimark O.S.**, Nykoniuk T.R., Polovynka V.A. Risk factors of pre-cancer cervical diseases in women of reproductive age //Medical Science of Ukraine, 2020. -Vol. 16, № 1. -р. 17-20. *(Дисертанту належить збір, аналіз і статистична обробка клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).*
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.03>
4. Диндар О.А., Никонюк Т.Р., **Неймарк О.С.** Використання ультразвукової кавітації для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі геніальної папіломавірусної інфекції асоційованої з трихомоніазом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне, 2020. - Випуск 2 (46). - С. 41-48. *(Дисертанту належить збір, аналіз і статистична обробка клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).*
[https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219471](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219471)
5. Dyndar O.A., Beniuk V.O., **Neymark O.S.**, Kovaliuk T.V., Nykoniuk T.R. Features of biochemical and non-specific resistance factors of vaginal contents in urogenital trichomoniasis in women with intraepithelial neoplasia of the cervix against the background of papillomavirus infection//Репродуктивна ендокринологія, 2022. -

№2(60). – SCOPUS. Q4. (Дисертанту належить виконання частини досліджень, відбір пацієнтів, аналіз, статистичне обчислення отриманих результатів та підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.73-84>

6. Курченко А.І., Бенюк В.О., Потебня Г.П., Кобись В.Л., Тацький О.Ф., **Неймарк О.С.** Роль екзогенних пептидів у відновленні повноцінної імунної відповіді в умовах вторинного імунодефіциту. *Здоров'я жінчини*. 2017.1(117):89-97. <https://doi.org/10.15574/HW.2017.117.89>

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Neimark O.**, Dyndar O., Nykoniuk T. Modern trends in the bacterial vaginosis treatment. // Trends in the development of modern scientific thought. Abstracts of X International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada, November 23-26, 2020. - P. 314-317. (Дисертанту належить збір, аналіз і статистична обробка клінічного матеріалу та підготовка статті до друку.) <https://isg-konf.com/wp-content/uploads/X-Conference-23-26-VancouverCanada-Book.pdf>

2. **Neimark O.S.**, Dyndar O.A., Nykoniuk T.R. Modern approaches of cervical intraepithelial neoplasia treatment with the background of genital papillomavirus infection associated with trichomoniasis. / International Science Conference «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects». Lublin, Republic of Poland, February 26-27, 2021. - P. 48-51. (Дисертанту належить виконання частини досліджень, збір клінічного матеріалу та підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-038-4-12>

3. Дослідження імунного статусу до збудників TORCH-інфекції у жінок репродуктивного віку /Ковалюк Т.В., **Неймарк О.С.**, Марчук М.С. //Зб. праць XVI міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів «Актуальні питання сучасної медицини», 30-31 березня 2017 року, м. Харків. (Дисертанту належить виконання частини досліджень, аналіз результатів).

4. Неймарк О.С., Диндар О.А., Амріта Гаргі. Ефективність застосування методу ультразвукової кавітації у жінок репродуктивного віку з генітоуринарним трихомоніазом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією на тлі

папіломавірусної інфекції. Ukrainian scientific medical youth journal, 2023, Supplement 3 (140).- С.75-76. *(Дисертанту належить виконання частини досліджень, збір клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).*

<https://mmj.nmuofficial.com>.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. **Неймарк С.Л., Неймарк О.С.** Опыт применения эпигаллокатехин-3-галлата с индол-3- карбинолом у пациенток с высокой папилломавирусной нагрузкой // Збірник наукових праць Асоц. акуш.-гінек. України. Київ: «Поліграф плюс», 2013. - С. 288-290. *(Дисертанту належить виконання частини досліджень, аналіз і підготовка статті до друку.)*

ЗМІСТ

| | |
|---|-----------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ | 23 |
| ВСТУП..... | 24 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ШИЙКИ МАТКИ, АСОЦІЙОВАНИХ З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА ГЕНІТОУРИНАРНИМ ТРИХОМОНІАЗОМ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (Огляд літератури)..... | 30 |
| 1.1. Роль папіломавірусної інфекції у розвитку патології шийки матки..... | 30 |
| 1.2. Особливості мікроекосистеми піхви у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу | 37 |
| 1.3 Діагностика і лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, обумовленої папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу | 44 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 54 |
| 2.1. Дизайн дослідження | 54 |
| 2.2. Матеріали і методи дослідження..... | 56 |
| 2.3 Алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів генітоуринарного трихомоніазу для жінок репродуктивного віку з хронічним цервіцитом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу | 61 |
| 2.4 Статистичні методи дослідження..... | 65 |
| РОЗДІЛ 3. ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКІВ РОЗВИТКУ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ | 67 |
| РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ХРОНІЧНИМ ЦЕРВІЦИТОМ ТА ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ, АСОЦІЙОВАНИХ З ВІРУСОМ | |

| | |
|--|------------|
| ПАПЛОМИ ЛЮДИНИ ТА ТРИХОМОНАДНОЮ ІНВАЗІЄЮ | 87 |
| 4.1 Медико-соціальна і клінічна характеристика обстежених жінок | 87 |
| 4.2 Характеристика основних біохімічних показників та факторів неспецифічної резистентності вагінального вмісту | 95 |
| 4.3. Характеристика мікробного пейзажу піхви | 103 |
| 4.4. Результати ВПЛ-генотипування | 106 |
| 4.5. Результати кольпоскопічного дослідження..... | 112 |
| 4.6. Результати цитоморфологічного дослідження шийки матки..... | 118 |
| РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ | |
| ГЕНІТОУРИНАРНОГО ТРИХОМОНІАЗУ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ | |
| ЦЕРВІЦИТОМ ТА ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ ШИЙКИ | |
| МАТКИ НА ТЛІ ПАПЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ | |
| 5.1. Особливості функціонування екосистеми піхви в період посттрихомонадної реконвалесценції | 122 |
| 5.2. Результати досліджень факторів неспецифічної резистентності організму в період посттрихомонадної реконвалесценції..... | 139 |
| 5.3. Характеристика мікробного пейзажу піхви в період посттрихомонадної реконвалесценції | 141 |
| 5.4. Аналіз результатів обстеження на папіломавірусну інфекцію в період посттрихомонадної реконвалесценції | 147 |
| 5.5. Результати кольпоскопічного обстеження в період посттрихомонадної реконвалесценції | 160 |
| 5.6. Результати цитоморфологічного дослідження шийки матки в період посттрихомонадної реконвалесценції | 165 |
| РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ | |
| ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ | |
| 168 | 168 |
| ВИСНОВКИ | 174 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 176 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 178 |
| ДОДАТКИ..... | 202 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБЕ – ацетобілий епітелій

АКК – аномальна кольпоскопічна картина

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АС -атипові судини

АсАТ – аспартатамінотрансфераз

ВІЛ -вірус імунодефіциту людини

ВПЛ – вірус папіломи людини

ГГТФ – гама-глутамілтрансфераза

ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ЛДГ- лактат дегідрогеназа

М- мозаїка

МАНК -метод ампліфікації нуклеїнових кислот

ПВІ – папіломавірусна інфекція

ПВ – піхвовий вміст

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

П – пунктація

РШМ – рак шийки матки

ССС – серцево-судинна система

ЦІН – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія

ШКТ -шлунково-кишковий тракт

ASCUS -атипові плоскі клітини невизначеного генезу

IFN – інтерферон

HSIL - плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня

LSIL - плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня

sIgA – секреторний імуноглобулін А

ВСТУП

Актуальність теми.

Ураження шийки матки у вигляді цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) є найбільш небезпечним проявом папіломавірусної інфекції (ПВІ), що належить до передракових захворювань шийки матки. Проблема менеджменту ЦІН привертає увагу лікарів різного фаху, що пояснюється високою контагіозністю і тенденцією до зростання частоти даного захворювання, здатністю деяких типів вірусів папіломи людини (ВПЛ) ініціювати злоякісні процеси [14, 40, 45]. Практично на кожному з етапів неопластичного процесу є можливою персистенція, прогресія або регресія [46, 162]. Частота патології епітелію шийки матки складає 15-20% серед жінок репродуктивного віку та не має тенденції до зниження [65, 82]. Виникнення та прогресію ЦІН безпосередньо пов'язують з інфекційним фактором, і, передусім, з високоонкогенними штамами ВПЛ [9, 58, 223]. Незважаючи на існування в даний час чіткої концепції щодо фонових та диспластичних процесів шийки матки, а також надійного і доступного скринінгу, передрак і рак шийки матки залишається актуальною проблемою сучасної гінекології, що обумовлено поліетіологічністю даного патологічного стану та невизначеністю багатьох ланок патогенезу [6, 91, 101, 225].

Досліджується роль запального процесу на механізм проникнення ВПЛ до базального шару, з подальшим порушенням стратифікації багатошарового епітелію шийки матки [2, 128, 138]. На сучасному етапі вважається, що у разі асоційованих з ВПЛ інфекцій, повної елімінації вірусу з організму досягти неможливо, також відсутні специфічні противірусні препарати, які впливають на ВПЛ. Тому зрозумілою є потреба у лікуванні супутніх інфекційних захворювань геніталій, зокрема викликаного трихомонадною інвазією, які сприяють розвитку ЦІН, що призведе до зменшення умов щодо маніфестації ПВІ і, як наслідок небезпеки виникнення злоякісного процесу [8, 11, 15, 118]. Маніфестні форми ПВІ є захворюваннями компрометованого організму і виникають, як правило, в умовах патогенних впливів, до яких відносяться соціальні чинники, зміни імунного

статусу, наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом, в тому числі *Trichomonas vaginalis*, а також дисбіотичних станів. Це призводить до формування різного походження вторинних системних або місцевих дисфункцій імунної системи [25, 44, 49, 120, 122, 227].

Аналіз перебігу, методів діагностики і терапії запальних процесів геніталій, викликаних *Trichomonas vaginalis*, виявив певні аспекти даної проблеми: спостерігається зростання резистентності до антипротозойних препаратів, суттєво змінилися властивості збудника, що вимагає перегляду стандартів діагностики і лікування генітальної трихомонадної інфекції. Останнім часом з'явилися нові наукові дослідження щодо структури фізіологічних та патологічних біологічних плівок, їх ролі в персистенції і виникненні рецидивів запальних захворювань, що свідчить про необхідність розробки нових дієвих методів лікування трихомонадної інфекції, асоційованої з ВПЛ [24, 47, 57, 213, 206, 214].

Методика лікування трихомонадної інфекції з застосуванням ультразвукової кавітації з метою руйнування патологічної біологічної плівки у поєднанні з антипротозойною терапією, на наше переконання, дозволить швидше і надійніше позбавити пацієнтку від трихомонадної інфекції, сприятиме зниженню вірусного навантаження, тим самим поліпшить ефективність лікування ЦІН і зменшить ймовірність розвитку раку шийки матки.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна наукова робота в рамках комплексної державної теми «Патологія ендометрія та слизових жіночих статевих органів в різні вікові періоди» (№ держреєстрації 0120u100869) виконана на кафедрі акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Мета дослідження - підвищення ефективності лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, асоційованої з вірусом папіломи людини, на тлі генітоуринарного трихомоніазу у жінок репродуктивного віку шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження:

1. На підставі проведення клініко-статистичного аналізу розробити методiku прогнозування та визначити найбільш значущі чинники ризику розвитку і прогресування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, обумовленої папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу у жінок репродуктивного віку.
2. Проаналізувати і оцінити особливості функціонування екосистеми піхви, з урахуванням факторів неспецифічної резистентності, у жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу та в період посттрихомонадної реконвалесценції.
3. Визначити якісний склад та варіанти моно- і поліінфікування вірусом папіломи людини у жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу та в період посттрихомонадної реконвалесценції.
4. Встановити вплив активності вірусного навантаження ВПЛ на ступінь тяжкості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок репродуктивного віку у період загострення генітоуринарного трихомоніазу та в період посттрихомонадної реконвалесценції.
5. Провести аналіз і дати оцінку кольпоскопічних та цитологічних особливостей у жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу та в період посттрихомонадної реконвалесценції.
6. Розробити патогенетично обґрунтований алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для пацієнок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу, з урахуванням активності вірусного навантаження та супутніх запальних процесів, обумовлених трихомонадною інфекцією, та оцінити його ефективність.

Об'єкти дослідження – жінки фертильного віку з результатом PAP тесту ASCUS, LSIL, HSIL, виявленою *Trichomonas vaginalis*, до та після отримання специфічної антипротозойної терапії.

Предмет дослідження - особливості перебігу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі папіломавірусної інфекції у жінок репродуктивного віку з трихомонадною інвазією та у період посттрихомонадної реконвалесценції, динаміка змін показників PAP тестів, кольпоскопічних картин, стану місцевого імунітету, мікробіоти піхвового вмісту, генотипування вірусу папіломи людини та вірусного навантаження до та після специфічної антипротозойної терапії.

Методи дослідження – клініко-анамнестичні, клініко-статистичні, ендоскопічні, цитоморфологічні, імунологічні, ПЛР якісний та кількісний, культуральні методи з використанням селективних середовищ.

Наукова новизна одержаних результатів.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних визначено чинники ризику виникнення цервікальних інтраепітеліальних уражень шийки матки, асоційованих з ВПЛ у жінок репродуктивного віку з генітоуринарним трихомоніазом. Розроблено методику прогнозування ризику розвитку та прогресії інтраепітеліальних уражень шийки матки на тлі ПВІ у жінок репродуктивного віку з генітоуринарним трихомоніазом та визначено прогностично значимі фактори. Вперше проведено аналіз і дана оцінка особливостям функціонування екосистеми піхви, вивчено стан клітинного метаболізму на основі аналізу змін біохімічних показників та факторів неспецифічної резистентності піхвового вмісту у жінок репродуктивного віку з ЦІН шийки матки, асоційованою з ВПЛ в період трихомонадної інвазії та посттрихомонадної реконвалесценції. Встановлено та науково підтверджено роль хронічного запального процесу шийки матки, викликаного трихомонадною інфекцією, в генезі розвитку ЦІН шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Вперше визначено вплив активності вірусного навантаження ВПЛ на ступінь важкості ЦІН шийки матки у жінок репродуктивного віку при генітоуринарному

трихомоніазі та в період посттрихомонадної реконвалесценції. Доведено та науково обгрунтовано необхідність впровадження алгоритму системи ведення жінок репродуктивного віку з ЦН шийки матки на тлі ПВІ та генітоуринарним трихомоніазом з урахуванням сучасних методів діагностики та патогенетично обумовлених методів лікування.

Практичне значення одержаних результатів.

Практична значимість дисертаційної роботи полягає в тому, що в результаті проведених досліджень розроблено та впроваджено патогенетично обгрунтований покроковий алгоритм із застосуванням методу ультразвукової кавітації, а також із урахуванням сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів генітоуринарного трихомоніазу для жінок репродуктивного віку з ЦН шийки матки на тлі ПВІ, що дозволило підвищити ефективність терапії, зменшити кількість рецидивів ЦН, провести профілактику дисбіотичних порушень у період посттрихомонадної реконвалесценції. На основі проведення клініко-статистичного аналізу розроблено методику прогнозування та визначено найбільш значущі чинники ризику розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок репродуктивного віку з папіломавірусною інфекцією та генітоуринарним трихомоніазом, що дозволяє включити даний контингент жінок до групи ризику розвитку і прогресії ЦН з метою профілактики даних патологічних станів.

Результати роботи впроваджені в практику роботи жіночих консультацій та гінекологічних стаціонарів. Основні положення та практичні рекомендації запроваджені в навчальний процес на кафедрах акушерства та гінекології НМУ імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом разом із науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, розроблено та складено план та основну стратегію виконання роботи. Дисертантом визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн. Автором особисто опрацьовано наукову літературу за темою дисертації та написано її огляд. Автором особисто проведено формування груп обстеження пацієнток. Дисертантом виконано ретроспективне дослідження хворих із

застосуванням медичної документації, особисто проведено обстеження з отриманням матеріалу для досліджень, заплановано клініко–лабораторні та інструментальні методи обстеження. На основі отриманих результатів проведено лікування. Автором самостійно, із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведено статистичну оцінку отриманих результатів, написано всі розділи дисертації та за участю наукового керівника, сформульовано висновки і практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в лікарську практику. Дисертант самостійно оформив дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2020 р., 2021 р., 2022 р., 2023 р.), міжнародній конференції «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині» (Київ, 2019 р.), міжнародній конференції «Сучасні досягнення науки в медичній практиці» (Київ, 2021 р.), міжнародній конференції «Trends in the development of modern scientific thought. X International Scientific and Practical Conference» (Vancouver, Canada, 2020 р.), міжнародній конференції «International Science Conference «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects» (Lublin, Republic of Poland, 2021р.).

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з яких - 4 англомовні статті, 1 – у виданні Scopus, 2 - у періодичному науковому виданні іншої держави, 5 статей опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 2 – у інших наукових виданнях.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 177 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 52 таблицями та 60 рисунками, які займають 29 сторінок. Список літератури містить 229 джерел, що займає 24 сторінки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ШИЙКИ МАТКИ, АСОЦІЙОВАНИХ З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА ГЕНІТОУРИНАРНИМ ТРИХОМОНІАЗОМ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (Огляд літератури)

1.1. Роль папіломавірусної інфекції у розвитку патології шийки матки

Захворювання шийки матки, асоційовані з вірусом папіломи людини (ВПЛ), такі як цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) і рак шийки матки (РШМ), призводять до погіршення загального стану та якості життя жінок. РШМ займає друге місце у структурі злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи в країнах Європейського Союзу, в тому числі, в Україні. За даними національного канцер-реєстру [76, 84, 86], у світі кожного року реєструється близько 600 000 випадків РШМ і, незважаючи на проведені лікування, 45-50% хворих помирають від даної патології. На думку міжнародних експертів, до 2025 року число вперше виявлених випадків РШМ у світі зросте на 40% [60, 85, 137, 224].

На початку 1980-х років дослідникам вдалося ідентифікувати типи ВПЛ, які мають безпосередній зв'язок з розвитком неопластичних процесів шийки матки, про що вперше виказав припущення Harald zur Hausen. Протягом наступних 10 років у ході епідеміологічних досліджень, із використанням новітніх методик було виявлено чіткий взаємозв'язок між інфекційним процесом, викликаним ВПЛ, і частотою виникнення в майбутньому РШМ [17, 87, 90, 99, 102, 131].

Папіломавіруси відносяться до сімейства Papovaviridae і протягом тисяч років паразитують на людях. ВПЛ - це мілкі безоболонкові 20-гранні ДНК-вміщуючі віруси, що уражують епітеліальні клітини різних анатомічних зон. На сьогодні ідентифіковано і введено в таксономію більше 140 різних типів ВПЛ, проте ідентифіковано вже більше 300 нових типів. Включення вірусної ДНК в ядерний матеріал клітини хазяїна призводить до інтеграції з подальшою злоякісною трансформацією. ВПЛ має здатність вражати самий глибокий шар

слизової оболонки або шкіри. Розмноження вірусу відбувається в поверхневих шарах, при цьому глибокі шари залишаються інтактними [22, 88, 107].

Інфікування ВПЛ зазвичай починається в основі епітеліального пласта, перебігає за типом латентної інфекції, яка залишається морфологічно не виявленою. Змінені клітини живуть короткочасно. При зміні проліферативної фази, відбувається експресія вірусних генів і продукування нових вірусних часток. У підсумку, в проміжних і поверхневих шарах шкіри або епітеліальній оболонці можна спостерігати специфічні морфологічні зміни, притаманні папіломавірусній інфекції (ПВІ). Морфологічні зміни називаються «койлоцитарною дисплазією» і характеризуються: койлоцитозом екзоцервікальних епітеліоцитів, різним за ступенем вираженості акантозом, наявністю гігантського ядра, багатоядерних клітин, моноклеарними кератиноцитами, гіпергрануляціями і специфічним паракератозом. Порушені клітинні елементи стають основою майбутнього злоякісного ураження шийки матки. Частота розвитку цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії в 10 разів перевищує частоту розвитку аналогічної патології в піхві або вульві. Це пов'язано з тим, що зона трансформації шийки матки має специфічний ризик канцерогенності при ПВІ, оскільки ВПЛ є тропним до клітин, що знаходяться у стані метаплазії [50, 83, 113, 121, 219].

ВПЛ передається переважно статевим шляхом, в тому числі при аногенітальних контактах, статевих контактах без проникнення та під час орального сексу. Можливість зараження при статевому контакті сягає 60 - 67%. Більше 80% сексуально активних людей заражається ВПЛ хоча би один раз у своєму житті. Вагітні можуть передавати ВПЛ немовлятам під час пологів. Вважають, що інфікування ВПЛ знижує фертильність жінки і сприяє невиношуванню вагітності. У більшості заражених ВПЛ спонтанно елімінує протягом року, при цьому пацієнти не мають клінічних проявів. У інших осіб ПВІ може проявлятися генітальними бородавками, передраковими і раковими захворюваннями шийки матки, ануса, вульви, піхви, голови, шиї, рота, язика [19, 38, 124, 174, 178, 182, 196, 204, 207].

За даними досліджень останніх років, загальна розповсюдженість ВПЛ серед

жінок у популяції складає від 8 до 58,5% в залежності від регіону та віку. Так, розповсюдженість ВПЛ-асоційованих захворювань шийки матки за даними Укрмедстату [2020] складає 26 на 100 000 населення. За даними закордонних статистичних досліджень вона є суттєво вищою і сягає, доприкладу в США, 100 на 100 000. Субклінічні форми інфекції в США мають місце у 20 млн. жінок (15% популяції), з яких 75% уражено ВПЛ високоонкогенного ризику [CDC, 2018]. За наявними даними, ПВІ геніталій зустрічається у 44,3% пацієнток, що звернулись до гінекологічних клінік України з різних причин. Трамбування цитологічних мазків у різних країнах є неоднозначним, тому прямий зв'язок між ВПЛ-носійством і наявністю цитологічних ознак ПВІ не завжди простежується. Так, серед жінок з нормальними цитологічними результатами ДНК ВПЛ було виявлено у 14,2% при первинному обстеженні та у 67% - при повторному [7, 20, 29, 32, 55, 218, 226].

Одним або кількома типами ВПЛ інфіковано не менше 50% дорослих, що живуть активним статевим життям, причому в більшості випадків генітальна ВПЛ-інфекція у них є нерозпізнаною, що перебігає субклінічно і асимптомно. Генітальна ВПЛ-інфекція має високу контагіозність і набувається під час перших кількох статевих контактів, зараження при одноразовому статевому контакті відбувається в 60% випадків [51, 59, 72, 212]. Максимальну захворюваність генітальною ПВІ зареєстровано у віковій групі від 18 до 28 років, що зменшується з віком. Розповсюдженість ПВІ варіює від 36% у жінок молодших за 25 років до 2,8% у респонденток 45 років і старше. Разом з тим відмічено, що у підлітків і молодих жінок швидше відбувається самовільна елімінація від ВПЛ і регресія патології шийки матки. Так, при спостереженні за пацієнтками різних вікових груп, регресія плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки низького ступеня (LSIL) відбувається у 90% підлітків, у жінок віком 18-25 років - в середньому за 1,5-2 роки. Можна припустити, що зворотньо пропорційна залежність між розповсюдженістю ПВІ та віком може бути обумовлена імунітетом до ВПЛ, що формується протягом життя [3, 73, 200].

В теперішній час проведені епідеміологічні дослідження виявили основні чинники інфікування та прогресування ПВІ: висока сексуальна активність із раннім

початком статевого життя (коітархе) у віці сексуального дебюту до 17 років з численними статевими партнерами, зменшення періоду між віком настання менархе і віком початку статевого життя, нерегулярна бар'єрна контрацепція або її відсутність, наявність ППШ, запальних захворювань статевих органів, анальний секс, велика кількість пологів, шкідливі звички, обтяжена спадковість, прийом гормональних препаратів, наявність ендометріозу, недостатність клітинного імунітету, порушення менструального циклу, мікробіоценозу піхви, тривалий (більше 2-х років) прийом комбінованих оральних контрацептивів. Гіперестрогенія у разі прийому оральних контрацептивів сприяє інтенсивній проліферації і потовщенню епітеліальних шарів шийки матки, а також стимулює вірулентні властивості умовно-патогенних мікроорганізмів і сприяє розвитку запального процесу [13, 34, 41, 43, 62, 71].

Висока частота субклінічних форм захворювання ускладнює оцінку факторів ризику. Встановлено, що у 99,7% випадків цервікального раку виявляють ВПЛ високоонкогенного ризику. Аналізуючи результати досліджень жінок віком до 25 років із ЦІН встановлено, що час переходу ЦІН III в РШМ складає в середньому 54-60 місяців, у 26-50 років - 41-42 місяці, а у жінок після 51 року - 70-80 місяців. У разі ЦІН I вірогідність трансформації в інвазивний рак складає 1%, ймовірність зворотнього розвитку до норми сягає 60%, при ЦІН II інвазивний рак розвивається в 1,5% випадків, регресія до ЦІН I настає в 40% випадків, при ЦІН III інвазивний рак розвивається в 12% випадків, а зворотній розвиток до ЦІН II або ЦІН I спостерігається у 32% хворих [78, 86, 137].

За даними Європейського відділення Міжнародного товариства по вивченню інфекцій в акушерстві і гінекології (2020 р.), ВПЛ поділяється на наступні групи онкологічного ризику: високого, низького та проміжного. В залежності від частоти розповсюдження типи ВПЛ поділяють на 2 групи: ті, що зустрічаються часто і ті, які зустрічаються рідко. Також виділяють «європейські» і «азіатські» типи ВПЛ. Протягом останнього десятиліття збільшилась частота множинної ППВІ з високим ступенем онкогенного ризику, що сприяє зростанню важкості уражень шийки матки. Незважаючи на те, що ВПЛ 16 типу залишається самим розповсюдженим у

популяції, багато дослідників вказують на повсюдне зростання «азіатських» типів. Так, при нормальній цитологічній картині розповсюдженість «азіатських» типів сягає 22,8%, у разі ЦН і РШМ - 24%, а у пацієток з ВІЛ - 30% [81, 103, 108, 166, 179, 215].

Головною перевагою канцерогенних вірусів є їх унікальна здатність трансформувати клітини, використовуючи для цієї мети інформацію, закодовану лише в декількох трансформуючих генах. ВПЛ-інфекція починається в базальних клітинах епітеліального шару, де особлива комбінація клітинних факторів починає трансформацію вірусних онкогенів Е6 і Е7, які змінюють клітинний цикл, оскільки вони взаємодіють з пухлинними супресорними білками та інактивують їх. Суттєвою особливістю ВПЛ є його можливість переключатися з інфекції непродуктивного до продуктивного типу і навпаки. В першому випадку вірус реплікується синхронно з клітиною і не завдає їй шкоди, у другому - він швидко розмножується і лізує клітину, вивільняючи велику кількість нових віріонів, які здатні інфікувати інші клітини [26, 27, 68, 134, 146]. При порушенні механізмів контролю, що тісно пов'язані з імуносупресією, інфекція персистує, і розвивається субклінічна, а потім і клінічна стадії захворювання. Значну роль в генезі РШМ відіграє спадкове програмування, так, виявлено, що у жінок із цим захворюванням частіше визначаються зміни в 5, 6, 11 і 17-й хромосомах [30, 39, 64].

З позиції сучасних досліджень, особливістю нормальної мікрофлори статевих шляхів у жінок репродуктивного віку є розмаїття її видового складу, що включає нешкідливі (сапрофіти) та умовнопатогенні аеробні і анаеробні мікроорганізми, які знаходяться в динамічній рівновазі. Важливою функцією нормальної мікрофлори є забезпечення сумісно з імунною системою колонізаційної резистентності, при якій кількісне співвідношення мікробних асоціантів залишається стабільним. Доведено, що при дисбіотичних процесах на тлі змін рН піхвового середовища і тканьової гіпоксії зростає ризик активації вірусних і інших інфекцій. У більше ніж 70% жінок з ПВІ картина біоценозу не відповідає нормі, тому важливою складовою тактики ведення пацієток є лікування інших генітальних інфекцій і корекція мікробіоценозу піхви [5, 28, 36, 80, 89, 96].

Хронічний запальний процес посилює продукцію неспецифічних захисних антимікробних оксидів, здатних викликати пошкодження ДНК господаря, що призводить до патологічних змін тканин шийки матки, при цьому ВПЛ є провідним, але не єдиним фактором, а найважливішими кофакторами захворювання є вагінальний дисбіоз та цервіцит. Особлива роль відводиться інфекціям тропним до багатошарового плоского (*Trichomonas vaginalis*) та циліндричного епітелію (*Chlamidia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae*) [31, 37, 75, 93, 117, 221]. У вітчизняній та зарубіжній літературі ми знаходили поодинокі дані про взаємодію *Trichomonas vaginalis* з ВПЛ. Доведено, що трихомонади можуть бути переносниками вірусів. Присутність у трихомонад специфічних рецепторів естрадіолу та дигідротестостерону при хронічному запаленні слугують факторами, що сприяють розвитку гіперпластичних процесів. Ерозії шийки матки трихомонадної етіології в деяких випадках здатні до перетворення в злоякісні пухлини [115, 119, 123, 136]. Ряд авторів пропонують разом з ВПЛ розглядати герпес-віруси як фактор ризику розвитку патології шийки матки, аргументуючи це підвищенням проліферативної активності епітелію, зниженням процесів апоптозу, зміною генетичного коду клітин. Отже, виникненню фонових та передракових захворювань шийки матки передують тривалий хронічний запальний процес, що підтримується порушенням анатомічної будови шийки матки. Розвиток внутрішньотканьових процесів при вірусних інфекціях визначається, з одного боку, цитопатичною дією віруса на клітини даної тканини і органу, а з другого, реакцією внутрішньотканьових і органних систем захисту від вірусного ураження. Здатність до необмежено тривалої персистенції в організмі обумовлена особливостями життєвої стратегії вірусів, що заснована на блокуванні механізмів вродженого і адаптивного антивірусного імунітету [135, 143, 160].

Вроджені особливості організму, зокрема - стан імунної системи, мають таке ж велике значення при розвитку ПВІ, як і зовнішні фактори. Зацікавленість викликає взаємозв'язок між характером інфекційного процесу та станом клітинного і гуморального імунітету. Значна увага в теперішній час приділяється ролі цитокінів у реалізації регуляторних імунологічних ефектів. Інтерлейкіни

включаються в усі етапи системної і локальної імунологічної відповіді, а саме: розпізнавання запальних антигенів; активація антигенпрезентуючих клітин; міграція імунокомпетентних клітин до ділянки розвитку запалення; генерація практично всіх клонів цитотоксичних клітин. Також певне значення в протівірусному захисті організму надається системі інтерферонів, з характерним вираженим пригніченням інтерфероногенезу [28, 139, 168].

Достатньо великий інтерес викликають субклінічні форми ПВІ, такі як ВПЛ-асоційований цервіцит, що збільшує ризик розвитку цервікальної неоплазії та висхідної внутрішньоматкової інфекції, має несприятливі наслідки для здійснення репродуктивної функції, а також трансформацією його в дисплазію шийки матки при персистуючому перебігу інфекції. У молодих жінок неопластичні зміни епітелія розташовуються переважно в зоні трансформації, на екзоцервіксі, а у жінок старше 40 років – у нижній третині цервікального каналу [12, 35, 42, 54, 69, 151].

Механізми персистенції ВПЛ до цих пір недостатньо з'ясовані. Так, тривала персистенція супроводжується розвитком вторинних імунодефіцитних станів, обумовлених виснаженням, і, як наслідок, неспроможністю ланок імунного захисту. В той же час, вірусне навантаження може розглядатись як маркер персистенції ВПЛ. У пацієток з персистуючим перебігом ПВІ в 50% спостережень визначається кількість вірусу вище порогу клінічної значущості, а множинне інфікування має більш виражену здатність до персистенції, ніж поодинокі. Так, у хворих з персистенцією ВПЛ в цервікальному каналі один тип вірусу виявляється в 48,3% випадків, поєднання декількох типів - у 51,7%. Результати досліджень останніх років показують, що персистенція ВПЛ не тільки сприяє виникненню передраку і РШМ, але і рецидиву ЦІН різних ступенів важкості [70, 92, 95, 139].

Таким чином, у теперішній час вже не викликає сумнівів факт взаємозв'язку інфікування і персистенції ВПЛ з розвитком ЦІН та РШМ. Проблема діагностики і лікування захворювань, асоційованих з ВПЛ, є надзвичайно актуальною з огляду на різке зростання онкозахворюваності, високий онкогенний потенціал ВПЛ, значне його поширення серед жінок репродуктивного віку та високу контагіозність.

1.2. Особливості мікроекосистеми піхви у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу

Мікроекосистема піхви в нормі складається зі слизу, який продукується цервікальними залозами, трансудату, десквамованого епітелію піхви і матки, клітин макрофагально-фагоцитарного ряду, мікроорганізмів і рідкої фази з розчиненими в ній органічними та неорганічними речовинами, що об'єднує всі складові. Піхвовий вміст (ПВ) розглядається як інтегральне біологічне середовище, склад якого прямо або опосередковано відображує стан усіх відділів жіночої репродуктивної системи. Мікроорганізми піхви, використовуючи органічні та неорганічні речовини, утворюють ряд продуктів, зміна вмісту яких дозволяє характеризувати стан біоценозу і дає можливість прогнозувати розвиток та наслідки запальних захворювань [97, 110, 154].

У нормі комплекс ацидофільної мікрофлори визначає збалансовану рівновагу, обопільні взаємовідносини між мікроорганізмами. Представники нормальної мікрофлори в результаті життєдіяльності, забезпечення пластичних і енергетичних процесів продукують ряд субстанцій, що визначають гомеостаз мікросередовища піхви і захист від проникнення патогенної флори. Бактеріоценоз піхви – складна мікроекологічна система, всі учасники якої, знаходячись в суворо збалансованій рівновазі та симбіозі, забезпечують так званий стан еубіозу. Важливою складовою, що забезпечує компенсованість повноцінної мікрофлори піхви є достатня функціональна активність епітелію і власне компонентний склад та біофізичні параметри піхвового вмісту [117, 129].

В нормі біоценоз піхви представлений анаеробною та аеробною мікробіологічною асоціацією, в якій превалюють лактобацили і біфідобактерії. Багато в чому це визначається анатомо-топографічним розташуванням органу, слабким кровопостачанням, низьким парціальним тиском кисню і відносно високим - вуглекислого газу. Лактобацили забезпечують антагоністичну функцію проти транзиторних бактерій, особливо важливою є наявність в мікроекосистемі

півхи лактобактерій, що продукують перекис водню — чинник киснезалежної бактерицидності. Метаболічна активність мікроорганізмів відображується і на деяких інших параметрах мікроекосистеми півхи, а саме – біохімічному складі ПВ і функціональній активності епітелія. Мікрофлора півхи є динамічною системою, яка під впливом ендогенних і екзогенних несприятливих чинників може суттєво змінюватись у різні періоди життя жінки - від народження до менопаузи [130, 140, 145, 149].

Обмін мікроелементів є невід’ємною складовою частиною гомеостазу внутрішнього середовища організму, оскільки забезпечує оптимум перебігу ферментативних реакцій при реалізації обміну речовин. ПВ містить органічні та неорганічні речовини. Серед електролітів виявляються йони Na, K, Mg, Cl, Fe, Cu, Zn, що посідають важливе місце в забезпеченні повноцінності процесів фертильності і овуляції, підтримці факторів неспецифічної резистентності організму, концентрація яких значно відрізняється від таких у плазмі крові. Білки в біологічних рідинах регулюють обмінні процеси, забезпечують імунний захист, входять до складу клітинних структур, забезпечують онкотичний тиск. Окрім того, у ПВ рівень білка може залежати від складу мікрофлори, стану слизової оболонки, цитологічних процесів, наявності запальної реакції [153, 156, 158, 163].

Ферменти ПВ, як і інших біологічних рідин, можна розподілити на ферменти бактерій і клітинні, що потрапляють до складу ПВ внаслідок процесів цитолізу з клітин епітелію. В нормі активність клітинних ферментів у ПВ незначна і визначається фізіологічним оновленням епітеліальних шарів з відповідним руйнуванням десквамованих клітин. Патологічний процес, як правило, супроводжується посиленням клітинної деградації [167, 169]. Молочна, оцтова, а також летючі жирні кислоти з коротким вуглецевим ланцюжком також є важливими складовими ПВ. Вони утворюються з епітеліального глікогену. Ацидофільні мікроорганізми ферментують вуглеводи до молочної і оцтової кислот, які є нормальною фізіологічною складовою ПВ і багато в чому забезпечують підтримку фізіологічного рівня рН [175, 181].

Стан місцевого імунітету півхи є надзвичайно важливим, оскільки визначає

потенціал відповіді при первинному інфікуванні та перспективи хронізації процесу. Хронічні інфекційно-вірусні захворювання піхви та шийки матки частіше за все обумовлені пригніченням активності місцевих чинників імунітету, насамперед у зв'язку зі зниженням синтезу секреторного імуноглобуліну А (sIgA), основною функціональною властивістю якого є захист слизових оболонок від мікробної агресії. Це пояснюється властивостями sIgA: високою стійкістю до протеаз, що дає можливість функціонування в секретах слизових оболонок, відсутньою здатністю зв'язувати компоненти комплексу, що виключає шкідливий вплив комплексу антиген–антитіло на слизові оболонки; можливістю перешкоджати адгезії мікроорганізмів і їх токсинів до епітелію слизових оболонок, ускладнюючи їх проникнення до внутрішнього середовища організму. Антиадгезивні властивості sIgA забезпечують його антибактеріальні, антипротозойні та антивірусні властивості. Зниження концентрації цього імуноглобуліну в піхві і цервікальному каналі викликає підвищення опірності організму жінки до бактеріальної, найпростіших та вірусних інфекцій. Перекис водню також є одним із основних факторів бактерицидності та виріцидності піхвового вмісту. Особливість імунітету нижнього відділу репродуктивного тракту полягає в тому, що у відповідь на інтрузію чужорідного антигена відбувається сенсібілізація гуморальної ланки місцевого імунітету [173, 185, 188, 192, 208, 222].

У парабазальному шарі епітелію піхви і шийки матки міститься велика кількість клітин Лангенгарса, які здійснюють презентацію антигенів Т-лімфоцитам, відіграючи важливу роль у імунній відповіді. Епітелій, що є невід'ємною складовою мікроекосистеми піхви, виконує пластичні, регуляторні, захисні функції. В поверхневих шарах його міститься велика кількість глікогену, який є поживним субстратом для основної маси резидентних і транзиторних мікроорганізмів піхвової мікроекосистеми. Клітини глибоких шарів є метаболічно активними, тобто, в них відбуваються процеси, які забезпечують регенераторні функції. На користь активності епітелія свідчить те, що через стінку піхви можлива екскреція з організму лікарських речовин і антибіотиків. На жаль, використання антибактеріальних препаратів не може гарантувати відновлення всіх порушених

ланок мікроекосистеми піхви в рамках нормоценотичної картини. Антибіотики впливають на чутливі мікроорганізми, в тому числі травмуючи пул резидентної мікрофлори, що збереглась, внаслідок чого формується дисбіоз [193, 197, 205].

Цікавим є той факт, що трихомонадна інвазія часто поєднується з колонізацією піхви представниками анаеробної мікрофлори. Як наслідок її, в 86% випадків після перенесеного гострого трихомоніаза розвивається тривало перебігаючий дисбактеріоз піхви. У доступній нам літературі систематизація відомостей щодо механізмів функціонування мікросистеми піхви, біохімічного складу ПВ і змін у разі трихомонадної інвазії та ВПЛ практично відсутня, а дані, які мають місце, носять фрагментарний характер, і відповідно, не можуть пояснити причини розвитку посттрихомонадних порушень у мікроекосистемі піхви жінок з інтраепітеліальною неоплазією шийки матки на тлі ВПЛ. Тому, для визначення причин формування посттрихомонадного дисбактеріозу піхви необхідним є висвітлення сучасних даних щодо біології трихомонад [48, 154, 176, 211, 213, 217].

Найпростіший одноклітинний паразит *Trichomonas vaginalis* відноситься до типу паразитичних найпростіших, класу джгутикових, сімейства Trichomonididae, був відкритий Donne в 1936 році. Вважається, що *Trichomonas vaginalis*, як і багато інших найпростіших, існує тільки як трофозоїд, який втратив стадію цистоутворення. Зовнішній вигляд клітини змінюється в залежності від фізико-хімічних властивостей середовища. Несприятливі умови і терапія, що проводиться, сприяють трансформації амобоїдної форми в овальну, так звану амастиготну, дещо подібну до псевдоцисти, коли трихомонади втрачають рухливість, що ускладнює мікроскопічну діагностику [106, 109, 111].

Основний шлях життєзабезпечення *Trichomonas vaginalis* – паразитизм, що забезпечується адгезією до клітин хазяїна за допомогою рецепторного апарату і їх наступний цитоліз чи фагоцитоз; розпізнаванням і приєднанням до молекул муцина за допомогою цитоадгезинів і відповідних метаболічних ферментів; виходом з імунної системи за рахунок маскування білками хазяїна; синтезом цистеїнових протеїназ, деградуючих молекули імуноглобулінів і компонентів системи комплементу; факторами мінливості - стійкістю до антибіотиків і несприятливих

факторів середовища піхви. *Trichomonas vaginalis* демонструє загальні для всіх анаеробів риси, щодо вуглеводного і енергетичного метаболізму, є облигатним паразитом, який отримує важливі поживні компоненти з вагінального секрету при фагоцитозі епітеліоцитів і бактеріальних клітин. Для репродукції трихомонад особливо важливою є сироватка крові, що містить ліпіди, жирні кислоти, амінокислоти і сліди металів [104, 177, 203]. Взаємодія між трихомонадами і клітинами, цитоадгезія і патогенність визначається факторами вірулентності, а одним із головних пристосувальних механізмів захисту в мікроекосистемі піхви є мімікрія шляхом створення комплексу з фібронектином. При цьому йони кальцію цей процес потенціюють, а йони заліза – навпаки, інгібують [112, 141, 229].

Генітоуринарний трихомоніаз є досить розповсюдженим захворюванням сечостатевої системи і відноситься до інфекцій, що передаються статевим шляхом. У світі кожного року хворіє близько 170 мільйонів людей. Серед зареєстрованих хворих співвідношення чоловіків і жінок складає 1:4. Важливість проблеми визначається не тільки небезпекою для здоров'я і епідеміологічною значущістю, але і важкими ускладненнями, що проявляються безпліддям, патологією вагітності та пологів, народженням хворих немовлят, виникненням психічної та сексуальної дисгармонії в сім'ї. Захворювання може перебігати у вигляді моно- або змішаної інфекції. В результаті мікробіологічного обстеження жінок, хворих на бактеріальний вагіноз, в 15% випадків виявлені трихомонади. Окрім того, встановлено, що в 35 - 38% випадків трихомонади поєднуються з іншими збудниками, викликаючи тривалий рецидивуючий перебіг [48, 176, 190, 195].

Гострий трихомоніаз проявляється симптомокомплексом, характерним для уретрита і вагініта. Хронічна форма захворювання перебігає з мінімальними клінічними проявами. Трихомонадоносійство зустрічається у 40-50% хворих зі змішаною урогенітальною інфекцією і лише у 33% хворих спостерігається характерний для трихомоніаза симптомокомплекс. Суттєву епідеміологічну проблему представляє превалювання при генітоуринарному трихомоніазі млявоперебігаючих форм запального процесу, трихомонадоносійство, а також резистентність до антипротозойних препаратів [48, 157, 161, 208].

Встановлено, що трихомонади є епідеміологічно значущим фактором трансмісії ВПЛ та ВІЛ, оскільки вони можуть поглинати віруси. Окрім того, фаголізосоми можуть бути резервуаром таких мікроорганізмів як гонококи, хламідії, мікоплазми, стрепто- і стафілококи, гриби. Незавершений фагоцитоз дозволяє мікроорганізмам тривалий час персистувати в найпростіших, і проявляти резистентність до впливу антибіотиків у період лікування, що потребує корекції лікувальних схем в плані розширення спектру препаратів і збільшення їх дозування. Вказаний факт ще раз свідчить про епідеміологічну значущість трихомонадної інвазії в аспекті розповсюдження ВПЛ та ВІЛ [126, 170, 203].

Однією з важливих складових патогенезу трихомоніаза є взаємовідношення з епітелієм. Основним місцем занурення і паразитування трихомонад у жінок є слизова середньої третини купола піхви. Вступаючи в контакт з клітинами циліндричного епітелію слизових оболонок уrogenітального тракту шляхом формування псевдоподій трихомонади, як правило, викликають запальну реакцію, що супроводжується притоком поліморфноядерних нейтрофілів, моноцитів і тканинових макрофагів у вогнище [132, 173, 228].

Піхвова трихомонада виділяє у зовнішнє середовище «клітинний роз'єднуючий фактор» за допомогою якого паразит проникає в міжклітинний простір і, розпушуючи тканину, сприяє проникненню в субепітеліальні шари бактерій та вірусів, що в підсумку формує вогнище запалення. Дезінтеграція клітинних шарів призводить до порушення функціональної активності епітелію, що суттєво порушує мікроекосистему піхви в цілому. Завдяки органелам і протеолітичним комплексам трихомонади здатні руйнувати клітини моношару протягом 30 хвилин. Важливою ланкою патогенезу трихомоніаза є те, що цистеїнові протеїнази викликають запрограмовану загибель клітин циліндричного епітелію. Хронічний ендocerвіцит, обумовлений трихомонадною інвазією, має тенденцію до тривалого, рецидивуючого перебігу, що сприяє розвитку фонічних захворювань і дисплазій шийки матки внаслідок пошкодження епітеліоцитів. Піхвові трихомонади здатні викликати реактивацію ПВІ, що доводить роль цервіковагінальних змін у розвитку локального імунодефіциту і десквамуючих

інтраепітеліальних порушень аж до розвитку РШМ [116, 141, 174, 177].

Стійкість піхвових трихомонад до комплементу залежить від високої концентрації в них йонів заліза, які паразит у надлишку здатен отримувати з менструальної крові. *Trichomonas vaginalis* секретують високоімуногенні антигени, які здатні нейтралізувати антитіла або цитотоксичні Т-лімфоцити, а також можуть сорбувати на своїй поверхні білки плазми (антигенна мімікрія), що не дозволяє імунній системі ідентифікувати паразита як чужорідний організм. Отже, трихомонадна інфекція не приводить до розвитку вираженої імунної відповіді, після захворювання не формується стійкий імунітет, а реінфекція не викликає наступного імунного захисту. Важливим аспектом у проблемі трихомонадної інвазії є стан, який часто розвивається в період після проведеної етіотропної терапії. Клінічне одужання настає не завжди - від 48 до 84% жінок, що перенесли трихомоніаз, приречені на розвиток посттрихомонадного запалення. Вважають, що причиною посттрихомонадних ускладнень є мікрофлора, яка персистує всередині фаголізосом трихомонад і, відповідно, вивільняється після їх лізису в результаті терапевтичного впливу. До теперішнього часу причина формування даного стану остаточно не визначена [37, 105, 114, 189, 220].

В продовження досліджень з проблеми дисбіотичних захворювань піхви виявляється актуальним з'ясування особливостей функціонування мікроекосистеми піхви в період посттрихомонадної реконвалесценції та закономірностей формування посттрихомонадного дисбіотичного синдрому.

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить, що у виникненні фонових та передракових захворювань шийки матки має значення сукупність екзо- і ендогенних факторів, які необхідно розглядати у взаємодії з організмом в цілому. Серед розмаїття факторів, що сприяють виникненню захворювань шийки матки, заслуговують на увагу трихомонадна та ВПЛ-інфекція, а також особливості імунологічного статусу організму. Вдосконалення методів діагностики і лікування дозволить не тільки зменшити частоту і важкість ускладнень у період посттрихомонадної реконвалесценції, а й послугує надійною профілактикою розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та раку шийки матки.

1.3. Діагностика і лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, обумовленої папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу

Діагностика захворювань шийки матки забезпечується інтерпретацією результатів клінічного, кольпоскопічного, цитологічного, гістологічного та інших досліджень. Цервікальний скринінг - це ідентифікація невиявленого захворювання або дефекту за допомогою тест досліджень, що можуть проводитися швидко і в масовому порядку. Метою скринінга є раннє активне виявлення пацієток, які мають сприятливі щодо розвитку патології шийки матки фактори з наступним їх поглибленим обстеженням і лікуванням [56, 191, 216, 218, 226].

Цитологічне дослідження цервікальних мазків за Папаніколау (РАР- мазків) в даний час залишається одним із основних методів скринінгу стану шийки матки. Ефективність цитологічного скринінгу обмежена хибнонегативними (5-50%) та хибнопозитивними (5-70%) результатами, охоплюючи пацієток як з «безпечною» вірусною проліферацією, так і з передраком шийки матки. Одним із способів підвищення можливостей скринінгу є тестування на ВПЛ, проте у молодих жінок воно має низьку специфічність, що призводить до значної гіпердіагностики та проведення необґрунтованої терапії [194, 198, 199, 209, 219].

Програми цитологічного скринінгу є досить варіабельними. Відмінності стосуються періодичності його проведення. Інтервали скринінгу варіюють від 2-3 років в Ісландії і Данії, до 5-6 років в Фінляндії і Нідерландах. При цьому вважається, що ефективність скринінгу є високою тільки при організованому і документованому його проведенні. В Україні цитологічний скринінг носить спорадичний характер. В той же час, Рада Євросоюзу рекомендує проведення загальнодержавного організованого скринінгу в усіх країнах Євросоюзу 1 раз на рік для жінок репродуктивного віку. Тракткування цитологічних мазків у теперішній час ускладнено для практичного лікаря в зв'язку з розбіжностями у термінології, оскільки в світовій практиці одночасно використовується декілька класифікацій. На сьогодні схвалюється три нові методи поліпшення інформативності РАР-мазків:

комп'ютерний рескринінг негативних мазків за Папаніколау, PAP-тест в розчині та рідинна тонкошарова цитологія. В результаті значно підвищується вірогідність діагнозу і зменшується частка хибнонегативних результатів [167, 172, 186, 201].

У клінічній практиці України застосовують дві технології цитологічного дослідження: традиційну та рідинну, причому застосування однієї методики не виключає застосування іншої. Критерієм виявлення ВПЛ при цитологічному дослідженні мазків, отриманих з поверхні шийки матки, є наявність в них койлоцитів та дискератоцитів. Основними недоліками методу є те, що аналіз дозволяє виявити лише клінічну та субклінічну форми інфекції; існує можливість появи помилково негативних результатів при плоскоклітинних інтраепітеліальних ураженнях низького ступеня за рахунок того, що в мазок потрапляють найчастіше поверхневі клітини плоского епітелію, а койлоцитоатипія спостерігається в більш глибоких шарах багат шарового плоского епітелію. Чутливість цитологічного методу варіює в межах 50-80%, специфічність 60-95% [152, 165].

При виявленні дискаріотичних клітин в цитологічному мазку необхідним є проведення подальших діагностичних процедур з метою підтвердження або виключення передракових уражень. Також доведено, що цитологічне диференціювання ВПЛ-ефекту та LSIL утруднене. HSIL часто пов'язані з персистенцією ВПЛ, ризик прогресії високий - це ЦІН II та ЦІН III. Середнє положення між ASCUS та HSIL займає категорія «атипових клітин плоского епітелію, що не дозволяє виключити високу ступінь ураження» (ASC-H) [133, 147].

Рутинний огляд шийки матки в дзеркалах дозволяє виявити наявність шорсткої поверхні, ділянок вогнищевої гіперплазії епітелію, нерівномірне фарбування його розчином Люголя при проведенні Шиллер-тесту. При «сліпому» Шиллер-тесті ідентифікація зони трансформації екзоцервікса вкрай утруднена. Тому важливим методом обстеження хворих з патологією шийки матки є кольпоскопія, основна мета якої - оцінка стану екзоцервікса та виявлення осередків ураження. Кольпоскопічна термінологія захворювань шийки матки (Рим, 1990; Барселона, 2002; Ріо-де-Жанейро, 2011) з акцентом на опис специфічних термінів та їх стандартної номенклатури використовується як в клініці, так і в науковій

роботі. Кольпоскопічно пунктація виглядає йод-негативною ділянкою, що вкрита однаковими за величиною червоними крапками. Мозаїка візуалізується як багатокутні ділянки, розділені червоними нитками капілярів, що створюють мозаїчний малюнок [77, 94, 127, 184].

Можливості кольпоскопії обмежені хибнопозитивними (4-33%) та хибнонегативними результатами (15-62%). В даний час ставиться під сумнів можливість точно встановити характер патологічного процесу і вірно визначити ділянку шийки матки, що підлягає прицільній біопсії, тому що вся гама морфологічних ознак епітеліальних неоплазій та преклінічної стадії раку може бути прихована за будь-якою кольпоскопічною картиною. Аномальні кольпоскопічні ознаки недостатньо специфічні, індекс малігнізації варіює в широких межах (1,3-52,2%). Проте ефективність застосування кольпоскопії безперервно вивчається вже на новому рівні - з використанням можливостей цифрової діагностики та обліком даних сучасних високотехнологічних досліджень. До безперечних переваг кольпоскопії серед інших методів обстеження шийки матки слід віднести високу чутливість для діагностики HSIL, можливість огляду великих поверхонь, з'ясування точної локалізації атипового ураження, неінвазивність, можливість багаторазового повторення [18, 23, 59, 79, 155].

Складності у кольпоскопічній діагностиці зазвичай викликають субклінічні форми ПВІ в зв'язку зі стертою картиною, відсутністю специфічного комплексу кольпоскопічних ознак і поєднанням з іншими доброякісними та злоякісними ураженнями епітелію. Чутливість кольпоскопічної діагностики при ЦІН складає 60-70%, при комплексному застосуванні з ВПЛ – тестуванням і PAP-тестом - 90%. При цервікальній інтраепітеліальній неоплазії зміни епітелію кольпоскопічно проявляються у вигляді тих чи інших аномальних картин, причому ступінь вираженості ознак прямо корелює зі ступенем гістологічної важкості неоплазії. Слід зазначити, що на передній губі шийки матки патологічний процес розвивається у два рази частіше, ніж на задній, у молодих жінок процес локалізований переважно на екзоцервіксі та у зоні трансформації, тому частіше візуалізується повністю, а у жінок після 40 років - в нижній третині цервікального

каналу, внаслідок чого кольпоскопія не завжди виявляється задовільною [101, 127].

Традиційна ексцизійна біопсія є «золотим стандартом» дослідження щодо точної діагностики патології шийки матки. Для отримання достовірних результатів рекомендується проводити прицільну біопсію під контролем кольпоскопа з уражених ділянок шийки матки та вишкрібанням слизової оболонки цервікального каналу. Показаннями для проведення гістологічного дослідження у даного контингенту хворих є аномальні кольпоскопічні ознаки та патологія епітеліальних клітин за даними цитологічного дослідження. Перевагою цього методу є можливість дослідження на клітинному рівні структурних змін екто- та ендocerвікса, а головний недолік - інвазивність, яка обмежує його широке застосування в зв'язку з травматизацією шийки матки і стимуляцією проліферативних процесів в зоні загоєння, а також виключає динамічне спостереження за розвитком процесу. Діагностична ефективність неприцільної біопсії оцінюється в межах 40-60%. Проведення кольпоскопічно-орієнтованої біопсії дозволяє збільшити точність діагностики передракових станів шийки матки на 25% [33, 41, 131].

Гістологічна картина патології шийки матки характеризується дистрофічними змінами епітеліоцитів, заміною гладеньком'язових елементів на колагенові волокна. Під епітелієм мають місце нечисленні фібробласти, плазмоцити та лімфоцити. При загостренні процесу субепітеліальний клітинний інфільтрат представлений лімфоцитами, плазмоцитами, гістіоцитами та нейтрофільними гранулоцитами. Іноді може спостерігатися міграція гранулоцитів у багат шаровий плоский та призматичний епітелій. При важкому цервіциті у багат шаровому плоскому епітелії має місце гіперкератоз, акантоз, поліморфізм ядер та клітин, зменшення або зникнення глікогену в клітинних елементах. При ендocerвіциті виявляється гіперплазія та посилена секреція залозистого епітелію, виникають кістозні розширення залоз, що позбавлені епітеліального покриву внаслідок затримки секрету [35, 136].

Отже, незважаючи на високу інформативність, розглянуті діагностичні методи мають певні обмеження, проте їх комбінація дає найбільшу точність в

оцінці стану шийки матки. Однак у 8-10% хворих не вдається виявити патологічний процес на шийці матки, навіть у разі застосування всіх перерахованих методів дослідження, тому виникає потреба в розробці нових діагностичних програм. Імуногістохімічні дослідження при змінах епітелію шийки матки мають значну діагностичну цінність, а саме: визначення маркерів білків-регуляторів клітинного циклу та апоптозу (p16, p53, циклін D1, Bcl-2), маркеру проліферативної активності Ki-67. Активно вивчається експресія багатьох інших білків, таких як молекули адгезії (CD44, E-кадгеринів, Р-катенін) та фактори росту (EGFR, TGF- β). Використання специфічних маркерів ендотеліальної дисфункції допоможе значно поліпшити точність, чутливість і специфічність традиційних програм скринінгу неоплазій шийки матки. Не викликає сумніву необхідність уточнення морфологічних критеріїв ЦІН та виявлення біомаркерів, що визначають їх прогноз [33, 35, 164, 166].

Широке розповсюдження отримали молекулярно-біологічні методи діагностики ПВІ, які спрямовані на виявлення часточок ДНК ВПЛ в матеріалі. Для ідентифікації ДНК мікроорганізмів використовуються методики гібридизації ДНК та молекулярного клонування. На сьогоднішній день для детекції ДНК ВПЛ застосовуються неампліфікаційні, які фіксують наявність ДНК або РНК прямо в препараті або на фільтрі та ампліфікаційні методи, у яких за допомогою ферментів ДНК-полімерази та ДНК-лігази отримують велику кількість однакових фрагментів ДНК для ідентифікації. Накопичений позитивний досвід застосування різних методів виявлення ДНК ВПЛ в скринінгових дослідженнях показав, що середня величина клінічної чутливості ВПЛ Digene-тесту складає 94%, в той час як для ПЛР - 81%, що є вищою, ніж чутливість цитологічного дослідження (51-86%); специфічність тестування на ВПЛ (83-94%) є нижчою, ніж специфічність цитологічного методу (92-99%); чутливість і прогностична значущість негативного результату тесту на ВПЛ у поєднанні з негативним результатом цитологічного тесту наближаються до 100%. Прогностична цінність даних методів також зростає при динамічному спостереженні для визначення ризику рецидиву або прогресування захворювання [41, 155, 174].

У більшості пацієнок молодого віку ПВІ носить транзиторний характер, що обумовлює порівняно невисокі показники специфічності і прогностичної значущості позитивних результатів ВПЛ-тесту. Серед пацієнок віком старших за 30–35 років спонтанна елімінація вірусу зустрічається значно рідше і, відповідно, діагностична цінність тесту на ВПЛ є вищою. В зв'язку з цим тестування на ВПЛ в поєднанні з цитологічним дослідженням офіційно прийнято у США для первинного скринінгу серед жінок старших 30 років. При негативних результатах обох тестів рекомендовано інтервал скринінгу 3 роки. Жінкам з негативним результатом цитологічного дослідження, але позитивним тестом на ВПЛ, рекомендується повторення тестів через 6–12 місяців. Якщо при повторному обстеженні один із тестів дає позитивний результат, показано проведення кольпоскопії [171, 180].

На сьогоднішній день доведено залежність між вірусним навантаженням ВПЛ і розвитком ЦІН. Встановлено, що основним межовим критерієм ВПЛ Digene-тесту є клінічно значущий рівень - 10^4 - 10^5 ВПЛ/мл, асоційований з розвитком патології. Серологічні тести, що застосовуються в теперішній час, не задовольняють потреби клінічної діагностики і можуть бути використані лише для епідеміологічних досліджень. Одним із самих перспективних імунологічних методів діагностики на сьогоднішній момент є визначення наявності онкобілка E7. Отримані результати встановили, що онкобілок E7 визначається в 81% дисплазій і 75% всіх цервікальних раків, інші 25% злоякісних уражень шийки матки носять ВПЛ-незалежний характер. Ще один напрямок у діагностиці досліджуваної патології - оптико-електрична діагностика шляхом використання сканеру TruScreen. У літературі представлені дані про діагностичну цінність TruScreen в порівнянні з PAP-тестом - чутливість 67-70% та специфічність 81%. При спільному використанні цитології та системи TruScreen - чутливість 87%, специфічність - 93%, що вказує на перспективність поєднаної діагностики [187, 197, 207, 210, 223, 224].

В Україні на сьогоднішній день ці методи не можуть бути рекомендовані в якості первинного тесту в масових програмах обстеження шийки матки, оскільки

їх впровадження потребує серйозного технічного переобладнання клінічних лабораторій і спеціальної підготовки персоналу [36, 40, 76, 86, 103].

Таким чином, комплексне дослідження стану шийки матки з визначенням урогенітальних інфекцій та ВПЛ, кольпоскопії, цитології та онкобілків в якості діагностичних і прогностичних маркерів ранніх стадій онкогенезу може бути рекомендовано при диспансеризації пацієнток з патологією шийки матки. Проте, кратність і послідовність проведення діагностичних заходів до і після лікування, вибір видів хірургічного лікування з урахуванням патогенетичних порушень і виділення груп ризику прогресу неопластичного процесу вимагає уточнень, більш детального та докладного вивчення.

Отже, для визначення факторів, що впливають на цервікальний канцерогенез, є необхідним одночасне проведення біохімічних, вірусологічних, бактеріологічних, імунологічних досліджень в поєднанні з виявленням відомих цитопатологічних і епідеміологічних факторів ризику. На наше глибоке переконання, ідеальними для діагностики патології шийки матки має бути створено тісний контакт між клініцистом, цитологом та клінічним патологом. Якщо результати цих досліджень при їх зіставленні збігаються, то додаткові дослідження не потрібні. У тому випадку, якщо один з цих трьох методів дослідження вказує на більш важкі атипові зміни епітелію шийки матки, гістологічне дослідження слід повторити.

Лікування хворих інтраепітеліальними неоплазіями шийки матки має певні складнощі у зв'язку з відсутністю чіткого розуміння окремих механізмів патогенезу захворювання, можливості хронічного і рецидивуючого перебігу, формування резистентності до препаратів, що використовуються. Не існує в теперішній час препаратів, що специфічно діють на ВПЛ. Створення терапевтичних вакцин і специфічних противірусних препаратів до цих пір знаходиться на стадії розробки. Частота рецидивів ПВІ не визначена, а ефективність різних методів терапії складає 60-80%. Окрім того, висока вірогідність самовільної регресії різних форм ПВІ доводить доцільність тактики спостереження у разі ведення даного захворювання. В той же час достатньо

високим є ризик малігнізації ВПЛ-індукованих уражень, що вимагає застосовувати в деяких випадках достатньо агресивну методику ведення пацієнток, зокрема, уражених ВПЛ високого онкогенного ризику, а також шукати нові методи лікування та профілактики цієї висококонтагіозної інфекції [56, 100, 142, 148, 150].

Проте, ведення пацієнток з інтраепітеліальними неоплазіями шийки матки необхідно починати з лікування ІПСШ, а саме у пацієнток з *Trichomonas vaginalis*. На сьогоднішній день, нітроїмідазоли є єдиним класом ліків, які використовуються для пероральної або парентеральної терапії трихомоніазу, і більшість штамів до них є високочутливими. У жінок має місце висока частота інфікування сечовипускного каналу і парауретральних залоз, у зв'язку з чим для лікування слід застосовувати системну терапію. Резистентність до метронідазолу зустрічається у 4-10% випадків генітоуринарного трихомоніазу. Стійкість до тинідазолу менше вивчена, але була зареєстрована у 1% інфекцій. В цілому, більше ізолятів *Trichomonas vaginalis* має чутливість до тинідазолу, ніж до метронідазолу. Викликає занепокоєння трихомоніаз, стійкий до нітроїмідазолу, тому що альтернатив стандартній терапії існує небагато [159, 189, 208].

Експертною радою керівництва Державного експертного центру міністерства охорони здоров'я України (2022 р.) рекомендовано нітроїмідазоли, як найкращі сучасні препарати для лікування неускладненого трихомоніазу у жінок. Сила рекомендації – клас 1, якість доказів – клас А. Пероральне однократне лікування має частіше побічні ефекти, ніж тривале, і проведений аналіз літературних джерел показав вищу неефективність лікування однократною дозою в порівнянні з курсом лікування тривалістю 5-7 днів. Персистуюча трихомонадна інфекція обумовлена неадекватною терапією, повторним зараженням або резистентністю *Trichomonas vaginalis* до препаратів. Успішність терапії визначається не тільки чутливістю мікроорганізмів до препарату, але і залежить від концентрації препарату у піхві, а також наявності мікроорганізмів, здатних до руйнування лікарського засобу. Експертна рада керівництва Державного експертного центру міністерства охорони здоров'я України (2022р.) рекомендує проведення повторного курсу нітроїмідазолів вищими дозами у жінок із

персистуючим або рецидивуючим трихомоніазом. Сила рекомендації – клас В, якість доказів – клас В [16, 98, 125, 202].

В теперішній час існує доволі велике розмаїття хірургічних методів лікування ПВІ геніталій у жінок, які полягають у деструкції екзофітних утворень і атипово зміненого епітелію, що дозволяє локально видалити вогнище ураження. Ефективність їх складає 45-97%, частота рецидивування - 15-50%. Існує також фотодинамічна терапія, препарати, які діють на реплікацію, транскрипцію і трансформацію ДНК ВПЛ, імунокорегуючі препарати, неспецифічні засоби. Проте, результати проведених досліджень не дозволяють віддати перевагу жодному з методів лікування. У кожного з цих методів є свої переваги та недоліки. В останні роки в практиці лікування ПВІ особлива роль надається імуномодуючій терапії, яка є необхідною при тривалій персистенції збудника, при порушенні різних ланок системного і місцевого імунітету. Приділяється увага застосуванню при комбінованій терапії ПВІ препаратам інтерферонів (IFN) і стимуляторам синтезу ендogenous інтерферону, що обумовлено, по-перше, прямою активуючою дією на клітини моноклеарно-фагоцитарної системи, по-друге, вони збільшують експресію HLA-генів 1 і 2-го класів і, таким чином, покращують диференціювання антигенів Т-лімфоцитами і формування клонів сенсibilізованих лімфоцитів-ефекторів, по-третє, активують НК-клітини, неспецифічно елімінуючи будь-які антигенно змінені клітини [4, 25, 39, 61, 183, 225].

В більшості досліджень була показана невисока ефективність зовнішнього застосування IFN. Позитивні результати терапії пояснювались тим, що введений у тканину, викликає утворення «антивірусного білка», який блокує реплікацію вірусу, в результаті чого оточуючі клітини стають резистентними до цього збудника, і тим самим спрацьовує механізм запобігання подальшому розвитку патологічного процесу. На українському ринку сьогодні представлено широкий вибір інтерферонів різних виробників, як вітчизняних, так і закордонних. Перевагу отримали рекомбінантні, а не людські інтерферони. Особливе місце в лікуванні захворювань, що передаються статевим шляхом і, зокрема вірусних генітальних інфекцій займає цитокіноterapia [53, 66, 67, 74].

Резюмуючи, можна прийти до висновку, що жоден з методів лікування не призводить до повного одужання від ПВІ за рахунок значного числа мультифокальних уражень, що обумовлює рецидив захворювання та диктує необхідність пошуку нових засобів лікування патологічних станів шийки матки.

Так, при ЦІН I необхідним є диференційований підхід до тактики ведення пацієнок, можливим є спостереження з періодичним обстеженням та одночасним лікуванням ІПСШ, які відіграють значну роль в персистенції вірусу. Сьогодні, коли вірусна етіологія цервікальних неоплазій не викликає сумнівів, змінюється і точка зору на лікування ЦІН I, оскільки доведена висока вірогідність їх самовільної регресії. При ЦІН II хворим, як правило, застосовують деструктивні хірургічні методи лікування. При ЦІН III необхідним є невідкладне проведення лікувальних заходів. Основним методом є конізація (ножова, діатермічна, лазерна, радіохвильова) шийки матки з наступним ретельним гістологічним дослідженням отриманого матеріалу. Якщо з технічних причин видалення шийки матки через піхву утруднено, допустима екстирпація матки [33, 60, 67, 79].

Отже, за останні роки активно розвиваються та впроваджуються в клінічну практику сучасні діагностичні та лікувальні методики, відбувається інтенсивний розвиток хірургічних технологій швидкого, щадного та безкровного розтину тканин при виконанні оперативних втручань, удосконалюються методи радикального впливу при лікуванні фонові та передракової патології шийки матки, що забезпечують руйнування патологічного вогнища в межах здорових тканин, з мінімальним рубцюванням, збереженням архітектоніки шийки матки, генеративного потенціалу жінок репродуктивного віку. Надзвичайно актуальною залишається проблема індивідуального підходу до лікування кожної пацієнтки. Беручи до уваги потенційний ризик переходу фонових та передракових захворювань, особливо асоційованих з високоонкогенними типами ВПЛ, в рак шийки матки, важливим є розробка алгоритму, що передбачає виділення групи високого ризику щодо цервікальної малігнізації, індивідуальний підхід до ведення пацієнок із захворюваннями шийки матки. Представлені аспекти спонукали нас до проведення подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Представлену наукову роботу виконано на кафедрі акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри – доктор медичних наук, професор Бенюк В.О.). Клінічні, інструментальні та лабораторні дослідження проведено на базі комунального некомерційного підприємства «КНП КМПБ№3» та ТОВ «Клініка - Профімед», м. Київ, лабораторій «Діла», «Неолаб», «Діалог» та «Ескулаб».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Обстеження жінок було добровільним і виконувалось відповідно до вимог біоетичного комітету (Висновок Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця, протокол №127 від 02.12.2019 р.). Всі пацієнтки були інформовані про мету дослідження і підписали «Інформовану згоду».

Для вирішення поставленої мети і завдань дослідження проведено у два етапи. I етап включав ретроспективний клініко-статистичний аналіз архівного матеріалу 392 медичних карт амбулаторних хворих (форма №025/о) жіночих консультацій Святошинського району м. Києва та «Клініка-Профімед» (м. Київ) із хронічним цервіцитом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, що пройшли терапію з використанням різних методів та схем за період 2015-2019 р.р.

Критеріями включення до ретроспективного дослідження слугували: репродуктивний вік, заключення PAP тесту та традиційної цитології ASCUS, LSiL (ЦІН I), HSiL (ЦІН II), наявність ВПЛ, виявлена *Trichomonas Vaginalis*.

Критерії виключення: вік молодше 18 та старше 45 років, HSiL (ЦІН III, згідно класифікації ВООЗ, 1995р.), наявність злоякісного захворювання за результатами гістологічного висновку, період вагітності або лактації, психічні розлади.

При аналізі медичних карт нами систематизовано вікові категорії пацієнток, визначено сімейний стан, соціальний статус, антропометричні показники, характер скарг, менструальну функцію, анамнез захворювання шийки матки, стан генеративної функції, наявність генітальної та екстрагенітальної патології, використання методів контрацепції, оперативні втручання. Для більш високої інформативності оцінки різних факторів, які сприяють набуттю патологічного стану шийки матки, нами використовувалися спеціально розроблені картки, в які вносились необхідні відомості.

У відповідності до мети, на II (проспективному) етапі проведено комплексне обстеження 200 жінок репродуктивного віку (середній вік $32,04 \pm 0,95$ р.) з хронічним цервіцитом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки на тлі ВПЛ - інфекції, асоційованої з генітоуринарним трихомоніазом, що звернулись за допомогою на клінічну базу кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «КНП КМПБ№3» та ТОВ «Клініка - Профімед», м. Київ.

Усіх пацієнток за результатами PAP-тесту («рідинної цитології») та цитоморфологічним традиційним дослідженням розподілено на три групи: I група включала 50 (25%) жінок з ASCUS, середній вік яких склав $29,06 \pm 0,86$ р.; II група складалась із 118 (59%) жінок з LSiL (ЦІН I), середній вік яких становив $32,02 \pm 0,98$ р.; у III групу увійшло 32 (16%) пацієнтки з HSiL (ЦІН II), середній вік яких був $35,04 \pm 1,05$ р. Контрольну групу склали 50 соматично та клінічно здорових жінок (середній вік - $31,02 \pm 0,34$ р.) з цитологічним заключенням ТИПІ (NILM) та без наявної сечо-статевої інфекції.

В динаміці лікування та подальшого спостереження 200 обстежених пацієнток кожної групи (I, II та III) розподілено на дві підгрупи в залежності від запропонованого комплексу терапії - основну (А) та порівняння (Б). Основну підгрупу склали 133 жінки, які застосовували розроблений і запропонований нами алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Із них IA підгрупа – 33 жінки з результатами PAP тесту та традиційного цитологічного заключення - ASCUS, IIA – 77 пацієнток з LSiL (ЦІН I), IIIA – 23 жінки з HSiL (ЦІН II). До групи порівняння

увійшло 67 хворих, що отримували традиційну терапію щодо *Trichomonas vaginalis*, з яких ІБ підгрупа – 17 жінок з результатами PAP тесту ASCUS, ІІБ – 41 пацієнтка з LSiL (ЦІН I), ІІІБ - 9 жінок з HSiL (ЦІН II).

Критерії включення пацієнток до проспективного дослідження: надання письмової інформованої згоди і можливість виконати всі дослідження; наявність ВПЛ-позитивного результату валідного тесту; верифікований діагноз ASCUS, LSIL (ЦІН I), HSiL (ЦІН II) в рамках цитологічного скринінгу, підтвердженого двома методиками (дослідження зішкрябку шийки матки класичним PAP-тестом і методом «рідинної цитології»); вік від 18 до 45 років; відсутність вакцинації проти ВПЛ. У контрольній групі жінок - відсутність патологічних змін шийки матки, практично здорові жінки.

Критерії виключення: вагітність і лактація; HSiL (ЦІН III); рак шийки матки; прийом протягом останніх 12 місяців імуномодуючих і противірусних препаратів; вакцинація проти ВПЛ, ВІЛ-інфекція, виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом в теперішній час; інші гострі та хронічні захворювання в стадії декомпенсації, які чинять вплив на загальний стан пацієнтки в період дослідження, на результати лабораторних та інструментальних методів діагностики, що передбачені дизайном, а також на прихильність пацієнтки щодо дослідження.

Враховуючи завдання, що поставлені в дисертаційній роботі та сучасні уявлення про особливості перебігу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії шийки матки, нами визначено відповідний комплекс сучасних клініко-лабораторних, кольпоскопічних, імунологічних, мікробіологічних, бактеріологічних, молекулярно-біологічних (ПЛР), цитологічних та статистичних методів дослідження.

2.2 Матеріали і методи дослідження

Комплексне обстеження жінок включало вивчення скарг, збір анамнезу життя з оцінкою соціального статусу, спадковості, соматичного здоров'я, акушерського і гінекологічного анамнезу, огляд та інструментальне дослідження

пацієнок забезпечило ефективність клінічної діагностики, що в свою чергу визначило доцільність проведення лабораторних досліджень у рамках представленої наукової роботи.

Аналізувалися основні функції жіночого організму: менструальна, секреторна, репродуктивна, статева. При цьому особливу увагу приділяли відомостям про наявність запальних та сексуально-трансмисивних захворювань, використання антибактеріальних і гормональних препаратів, а також раціональності їх призначення. Звертали увагу на використання різних методів контрацепції або їх відсутність, як з метою попередження небажаної вагітності, так і для запобігання зараження інфекціями, що передаються переважно статевим шляхом. Виявляли дані щодо захворювань шийки матки, з приводу яких проводилась біопсія, хімічна коагуляція, діатермокоагуляція, лазерна, радіохвильова абляція/конізація, а також тривалість цих захворювань. При об'єктивному обстеженні оцінювали загальний стан, виконували гінекологічні та спеціальні дослідження.

В процесі гінекологічного обстеження застосовували стандартизовані прийоми і маніпуляції. Проводилась візуальна оцінка стану зовнішніх статевих органів: тип росту волосся, ступінь їх розвитку, наявність конділоматозних розростань в ділянці аногенітальної зони. Під час огляду в дзеркалах зверталась увага на наявність конділом на шийці матки, характер виділень з цервікального каналу, наявність розривів, поліпів, ерозій, інших патологічних змін з боку піхви та піхвової частини шийки матки. Проводилось бімануальне обстеження з метою виявлення патології тіла матки та додатків. Обстеження завершували відбором проб матеріалів для лабораторних досліджень. Проводили взяття матеріалу для мікробіологічних, бактеріологічних, бактеріоскопічних, вірусологічних, біохімічних, імунологічних досліджень [1, 10].

Для проведення аналізу та оцінки даних клінічних, лабораторних та спеціальних методів досліджень нами розроблена спеціальна карта, до якої вносили всі клінічні, функціональні й лабораторні дані. Отримані результати оброблено на комп'ютері за допомогою стандартних і спеціально розроблених програм.

Кислотність піхвового вмісту та рН-метрію здійснювали згідно зі стандартною тест-шкалою, за допомогою універсального індикаторного паперу (Lachema, Чехія) безпосередньо під час огляду в дзеркалах та з використанням рН-метра "LKB" (Pharmacia, Швеція). Оцінку результатів амінового тесту проводили напівкількісним методом (табл. 2.2.1).

Таблиця 2.2.1

Визначення ступеню амінового тесту

| Ступінь | Характеристика ознаки |
|---------|--|
| 1 | Типовий рибний запах, що з'являється лише при змішуванні виділень з 10% розчином КОН |
| 2 | Виділення мають помірний запах, що посилюється при додаванні 10% розчину КОН |
| 3 | Виразений запах виділень. Значно посилюється при додаванні 10% розчину КОН |
| 0 | Запах не з'являється при додаванні 10% розчину КОН |

Забір зразків матеріалу для біохімічних досліджень проводили шляхом розміщення у піхві ватного гігроскопічного тампону, попередньо зваженого, що зберігався в бакпечатці. Світлову, темнопольну і контрастну мікроскопію змивів, мазків і зішкрябів проводили на світловому мікроскопі «Біолам Р12» (ЛОМО) з бінокулярною насадкою. Для біохімічних досліджень піхвового вмісту у ряді методик використовували спектрофотометр з вертикальним ходом променів «Sumal PE-2» (Германія) і автоматичний біохімічний аналізатор «Hitachi 917» (Японія). Вологі препарати для мікроскопії готували шляхом змішування краплі ПВ з краплею 0,9% NaCl, вивчали в декількох полях при 400-кратному збільшенні. Окрім того, частину нативного матеріалу наносили стерильним ватним тампоном на 2 знежирених предметних скельця, які після підсушування на повітрі і фіксації зафарбовували: 1- метиленовим синім, 2- по Граму. Мазки вивчали під імерсією зі збільшенням в 1000 разів.

Найбільш чутливим бактеріологічним методом обстеження на наявність трихомонадної інфекції є посіви на селективні середовища. У роботі використано методику проведення тесту InPouch™ для виявлення *Trichomonas vaginalis*. Згідно з даними European International Union against sexually transmitted infections /World

Health Organisation guideline on the management of vaginal discharge (2018), показанням до терапії трихомоніазу є позитивний тест на *Trichomonas vaginalis* незалежно від наявності симптомів.

Біохімічні дослідження піхвового вмісту полягали у визначенні концентрації загального білка, сечовини, мінерального обміну (міді, заліза, кальцію, магнію, неорганічного фосфору), глюкози, ліпідного обміну (холестерину, тригліцеридів), активності ферментів (лужної фосфатази, α -амілази, γ -глутамілтрансферази, креатинфосфокінази, аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази). Визначення вмісту глікогену в клітинах епітелію піхви засновано на використанні окислювачів і утворенні альдегідних сполук, що легко реагують з реактивом Шиффа (фуксинсерниста кислота). У місцях локалізації глікогену утворювалось вишнево-фіолетове забарвлення, по інтенсивності якого судили про кількість глікогену в 100 клітинах піхвового епітелію при мікроскопічному дослідженні препаратів.

В зв'язку з тим, що колонізаційна резистентність піхви багато в чому визначається місцевим імунітетом, у нашому дослідженні вивчався основний фактор місцевого імунного захисту – sIgA. У якості використаних наборів реагентів для визначення вмісту sIgA були вибрані системи твердофазного імуноферментного аналізу фірми «Вектор-Бест». Вміст перекису водню оцінювали за ступенем окислення фенолового червоного і визначали в пробі у відповідності з побудованим, за стандартними розведеннями 6% розчином перекису водню, калібровочним графіком.

Цитологічне дослідження мазків-зішкрябів з піхвової частини шийки матки і цервікального каналу проводили з застосуванням двох методик: «рідинної цитології» та цитологічного дослідження традиційних препаратів. Для інтерпретації результатів цитологічного дослідження використовували класифікацію Bethesda, 2014 р. Критеріями папіломавірусного ураження була наявність койлоцитарної атипії в цитологічному матеріалі, а також акантоз, паракератоз, гіперкератоз і різні ступені цервікальної інтраепітеліальної неоплазії.

Матеріал для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) брали до проведення мануального дослідження, дзеркало використовували одноразове стерильне, зішкріб проводили з задньобочкових склепінь піхви, цервікального каналу на глибину 0,5-1,5 см стерильним одноразовим зондом в пластикові пробірки з транспортним середовищем, призначені виробником для транспортування і зберігання зразків біологічного матеріалу. Для індикації збудника проводилось обстеження за допомогою метода ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК), а саме ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу (REAL TIME); якісний і кількісний мультиплексний аналіз засновано на використанні процесу ампліфікації ДНК. Кількісне та якісне визначення умовно-патогенних мікроорганізмів проведено за допомогою пакету «Фемофлор-скрін».

В даній роботі реалізовано протокол SSP для геному мікроорганізмів, використано видоспецифічні праймери *Chl.trachomatis*, *M. hominis*, *U. uealyticum*, *G. vaginalis* фірми «ІнтерЛабСервіс-Україна» (Київ, Україна) для виключення у жінок груп спостереження даної патології.

Кольпоскопічне дослідження шийки матки обстежених пацієнток проводилось у першу фазу менструального циклу. Після видалення слизу і отримання чіткої стереоскопічної картини проводився ретельний огляд поверхні шийки матки, стику епітеліїв, судинного малюнка, рельєфу. Звертали особливу увагу на ознаки запалення та інтраепітеліальні ушкодження шийки матки, особливості зони трансформації, стан піхви та її слизової оболонки, характер виділень зі статевих шляхів, шийки матки. Росширену відекольпоскопію проводили за загальноприйнятою методикою за допомогою відекольпоскопа «Olympus OCS-500» у спеціально обладнаному кабінеті кольпоскопії. Кольпоскопічні дані всіх пацієнток реєстрували графічно і вносили до експертної картки пацієнтки. Дані кольпоскопічних картин інтерпретували згідно класифікації кольпоскопічних термінів, схваленої Номенклатурним Комітетом Міжнародної Федерації з кольпоскопії і патології шийки матки в Ріо де Жанейро, Бразилія, 2011. При встановленні діагнозу обстеженим пацієнткам, нами взята за основу Міжнародна статистична класифікація хвороб пов'язаних зі здоров'ям Десятого

перегляду (МКХ-10) [99, 17, 239].

2.3 Алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів генітоуринарного трихомоніазу для жінок з хронічним цервіцитом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, обумовленою папіломавірусною інфекцією, на тлі генітоуринарного трихомоніазу

Після завершення етапів обстеження 133 пацієнткам основних підгруп спостереження було проведено протитрихомонадну циклічну терапію з акцентом на руйнацію патологічної біологічної плівки при застосуванні ультразвукового кавітаційного апарату АУЗХ-100-«ФОТЕК» в умовах амбулаторного прийому. У 67 жінок підгруп порівняння лікування проводилось за традиційною методикою, без застосування ультразвукового кавітатора. Після проведеної терапії, порівнювали її результативність між групами та підгрупами пацієнток. Комплексне біохімічне, мікробіологічне, вірусологічне, серологічне, цитологічне, кольпоскопічне дослідження проводилось в динаміці спостереження: через 3, 6 і 12 місяців після початку терапії, порівнювали з вихідними даними, отриманими до початку терапії. Пацієнткам з HSIL (ЦІН II) через 3 місяці від початку терапії трихомонадної інвазії проводилась прицільна біопсія шийки матки, а через 6 місяців хірургічне лікування - радіохвильова конізація шийки матки з подальшим гістологічним дослідженням матеріалу у лабораторіях «CSD» та «Ескулаб».

Запропонований нами алгоритм лікування для жінок з вперше виявленою *Trichomonas vaginalis*, хронічним цервіцитом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки на тлі ВПЛ основних підгруп спостереження застосовувався протягом двох менструальних циклів і складався з наступних етапів.

1. За 3 дні до очікуваної менструації та у останній день менструації:

- Видалення слизу з цервікального каналу.
- Вагінальна ванночка t 40⁰C з 4% розчином гідрокарбоната натрію протягом 5 хв.
- Ванночка з 3% розчином перекису водню t 40⁰C з відмиванням стінок і склепінь піхви.

- Кавітатор з антибактеріальним засобом для системного застосування, похідний імідазолу, 100 мл.
- Тампон з пелодекс на 3 години (Куяльницький екстракт грязьовий, ДАЛК, ООО).

2. 1-4 день менструального циклу:

- Пероральний антипротозойний препарат з групи нітроімідазолів широкого спектру дії, секнідазол 500 мг – по 2 таб. (1000 мг) x 2 рази на добу.
- Комбінований препарат рослинного походження, що застосовується в урології, Код АТХ G04B X - по 1 капсулі 3 рази на добу протягом всього періоду терапії.
- Препарат для лікування захворювань жовчо-вивідних шляхів (жовчогінний) по 1 таб. 3 рази на добу протягом всього періоду терапії.

3. 11 день менструального циклу:

- Видалення слизу з цервікального каналу.
- Вагінальна ванночка t 40⁰С з 4% розчином гідрокарбоната натрію протягом 5 хв.
- Ванночка з 3% розчином перекису водню t 40⁰С з відмиванням стінок і склепінь піхви.
- Кавітатор з антибактеріальним засобом для системного застосування, похідний імідазолу, 100 мл.
- Тампон з пелодекс на 3 години.

4. 12 день менструального циклу:

- Пероральний антипротозойний препарат з групи нітроімідазолів широкого спектру дії, секнідазол 500 мг – 4 таб. (2000 мг) однократно за 1 годину до прийняття їжі.
- Видалення слизу з цервікального каналу.
- Вагінальна ванночка t 40⁰С з 4% розчином гідрокарбоната натрію протягом 5 хв.
- Ванночка з 3% розчином перекису водню t 40⁰С з відмиванням стінок і склепінь піхви.
- Кавітатор з антибактеріальним засобом для системного застосування, похідний імідазолу, 100 мл.
- Тампон з пелодекс на 3 години.

5. 13-14 день менструального циклу:

- Пероральний антипротозойний препарат з групи нітроїмідазолів широкого спектру дії, секнідазол 500 мг – 4 таб. (2000 мг) однократно за 1 годину до прийняття їжі.

Для кавітації використовували антибактеріальний засіб для системного застосування, похідний імідазолу, що містить в 100 мл 500 мг орнідазолу. Це похідний антибіотичний засіб 5-нітроїмідазолу, має антибактеріальну та протипротозойну дію. Ефективний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* та анаеробних коків. За механізмом дії – ДНК-тропний препарат із вибірковою активністю до мікроорганізмів, які мають ферментні системи, здатні відновлювати нітрогрупу і каталізувати взаємодію білків групи феридоксинів із нітросполуками.

Пелодекс – розроблений у лабораторіях курорту Куяльник, бальнеологічний засіб пролонгованої дії, приготований із всесвітньо відомих еталонних брудів Куяльницького лиману. Протизапальний, протинабряковий, седативний, анальгезувальний, антисептичний засіб, що сприяє регенерації тканин, швидкому загоєнню ран, підвищує імунітет, є природним антиоксидантом. Склад його являє собою висококонцентровану суміш мікро- та макроелементів (21 різновиди), а також органічну фракцію, що містить гумінові, карбонові, нафтеніві сполуки, мурашину, оцтову, смоляну, пантенову та інші кислоти, а також біологічно активні речовини типу антибіотиків. Добре проникає крізь слизові оболонки організму.

Використовували пероральний антипротозойний препарат з групи нітроїмідазолів широкого спектру дії («Секнідокс»). Препарат має бактерицидну дію, що пов'язана з порушенням процесів реплікації ДНК у клітинах бактерій та найпростіших. До препарату чутливі *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, анаеробні коки. Високі концентрації створюються в більшості тканин та рідин організму, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Метаболізується у печінці з утворенням активних метаболітів.

Застосовували комбінований препарат рослинного походження, що використовується в урологічній практиці («Уролесан»). Складові препарату зменшують запальні явища у сечовивідних шляхах і нирках, сприяють підсиленому

кровообігу нирок і печінки, мають діуретичну, антибактеріальну, жовчогінну дію, утворюють захисний коллоїд в сечі та нормалізують тонус гладенької мускулатури верхніх сечових шляхів і жовчного міхура.

Препарат, що покращує секреторну функцію клітин печінки («Аллохол»), викликаючи помірний холеретичний ефект, стимулює синтез жирних кислот, підвищує осмотичний градієнт між жовч'ю і кров'ю, що обумовлює підвищення фільтрації в жовчні капіляри води і електролітів, прискорює тік жовчі по жовчовивідним шляхам, попереджуючи розповсюдження інфекції, і знижує ефективність запального процесу, зменшує можливість випадіння холестерину в осад з наступним утворенням каменів.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи полягали у: використанні системного антипротозойного лікування першої лінії - по 500 мг перорально двічі на день протягом 5-7 днів; при неефективності стандартної терапії *Trichomonas vaginalis* - повторний 7-денний курс стандартними дозами - по 500 мг двічі на добу протягом 7 днів. Серед тих, хто не відповів на перший курс лікування, 40% пацієнок відповідають на повторний курс стандартного лікування. У разі неефективності - курс лікування високими дозами нітроїмідазолів - по 2 г щодня протягом 5-7 днів або 800 мг тричі на добу протягом 7 днів. Серед тих, хто не відповів на другий курс лікування, 70% вилікувалися вищими дозами. Місцеве лікування полягало у введенні вагінальних супозиторіїв з системними антипротозойними препаратами по 500 мг протягом 7-10 днів. Відновлення нормального біоценозу піхви препаратами, що містять *L. acidophilus*, *L. bifidus*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*.

Протягом періоду лікування всім пацієнткам надано наступні рекомендації:

1. Утримання від статевого життя до завершення лікування всіх статевих партнерів.
2. Епідеміологічне лікування статевих партнерів одночасно.
3. Не вживати алкоголь під час лікування та не менше 48 годин після закінчення прийому препаратів через можливу дисульфірамоподібну реакцію (ефект AntabuseVR) CSL біотерапії.

2.4 Статистичні методи дослідження

Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера. Статистичне опрацювання досліджуваного матеріалу включало опрацювання всієї бази даних із частотним аналізом та параметрами описової статистики (n , $M \pm m$, δ , мінімальні та максимальні значення, асиметрія й ексцес). Достовірність відміни пар середніх показників обчислювалась за допомогою критеріїв Ст'юдента та Фішера, а також додатково непараметричними методами (за критерієм Манна-Уїтні та Вілкоксона) для рядів із розподілом, відмінним від нормального. Для виявлення ступеня спряженості між ознаками, що вивчались, був використаний метод кореляційного аналізу, що дозволяє визначити силу і тісноту зв'язку між цими показниками, а також її спрямованість [21, 25, 28].

Для встановлення достовірності різниці результатів дослідження, що проводились в різних групах, проводили такі розрахунки: визначали значення середніх арифметичних (M) для кожної групи. На підставі M підраховували величини квадратних відхилень (δ) для кожної групи, а також середню помилку (m). Відповідно до значень M та m визначали показник значущості різниці t . Прогнозування ризику розвитку інтраепітеліальних неоплазій шийки матки у жінок репродуктивного віку з ПВІ інфекцією та *Trichomonas vaginalis* проводили шляхом визначення кількісних показників, які оцінювали на предмет відповідності нормальному розподілу за допомогою критерія Шапіро-Уїлка (при кількості обстежених менше 50) або критерія Колмогорова-Смірнова (при кількості обстежених більше 50). У випадку відсутності нормального розподілу кількісні дані описувались за допомогою медіани (Me) і нижнього та верхнього кватилей ($Q1 - Q3$). Категоріальні дані описували з вказуванням абсолютних значень і відсоткових часток. Порівняння трьох і більше груп по кількісному показникові, розподіл якого відрізнявся від нормального, виконувалось за допомогою критерія Краскела-Уолліса, апостеріорні порівняння – за допомогою критерія Данна з поправкою Холма, порівняння відсоткових часток при аналізі багатопільних таблиць спряженості виконувалось за допомогою критерія Хі-квадрат Пірсона. Хі-

квадрат тест – метод статистичної оцінки гіпотез, в яких вибірковий розподіл статистичного тесту є розподіл Хі-квадрат, коли нульова гіпотеза правильна, або будь-які, в яких це так асимптотично, тобто що вибірковий розподіл (якщо нульова гіпотеза вірна) можуть бути зроблені для апроксимації розподілу Хі-квадрат як завгодно близько, роблячи розмір вибірки досить великим.

Графіки оформлювали за допомогою програм “Microsoft Excell 2019”.

РОЗДІЛ 3.

**ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКІВ РОЗВИТКУ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ
НЕОПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ГЕНІТОУРИНАРНИМ
ТРИХОМОНІАЗОМ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КЛІНІКО-
СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ**

Для вирішення поставленої мети і завдань на I етапі досліджень нами проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз архівного матеріалу 392 медичних карт амбулаторних хворих (форма №025/о) репродуктивного віку, з яких у 163 за результатами PAP- тесту та традиційного цитологічного дослідження було виявлено ASCUS, у 175 – LSIL (ЦІН I) та у 54 – HSIL (ЦІН II), верифікованими ВПЛ та *Trichomonas vaginalis*, що пройшли терапію з використанням різних методів та схем на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та ТОВ «Клініка Профімед» за 2015-2019 р.р.

У результаті проведених досліджень, пацієнток систематизовано за віковими категоріями, соціальним статусом, наявністю генітальної та екстрагенітальної патології, репродуктивним анамнезом, станом генеративної функції. Встановлено, що середній вік жінок склав $32,3 \pm 1,2$ роки (табл. 3.1, рис. 3.1).

Таблиця 3. 1

Вікові категорії ретроспективно обстежених жінок

| Показник | Me | Q ₁ – Q ₃ | n | min | max |
|----------|----|---------------------------------|-----|-----|-----|
| Вік | 32 | 29 – 35 | 392 | 18 | 45 |

Проведений аналіз повікового розподілу виявив переважання вікових категорій «25-29» і «30-34» роки у жінок з ВПЛ та *Trichomonas vaginalis*, респондентки з ASCUS достовірно частіше мали вік «18-20», «21-24» та «25-29» років, з LSIL - «30-34» і «35-39» років, з HSIL - «35-39» років ($p < 0,05$).

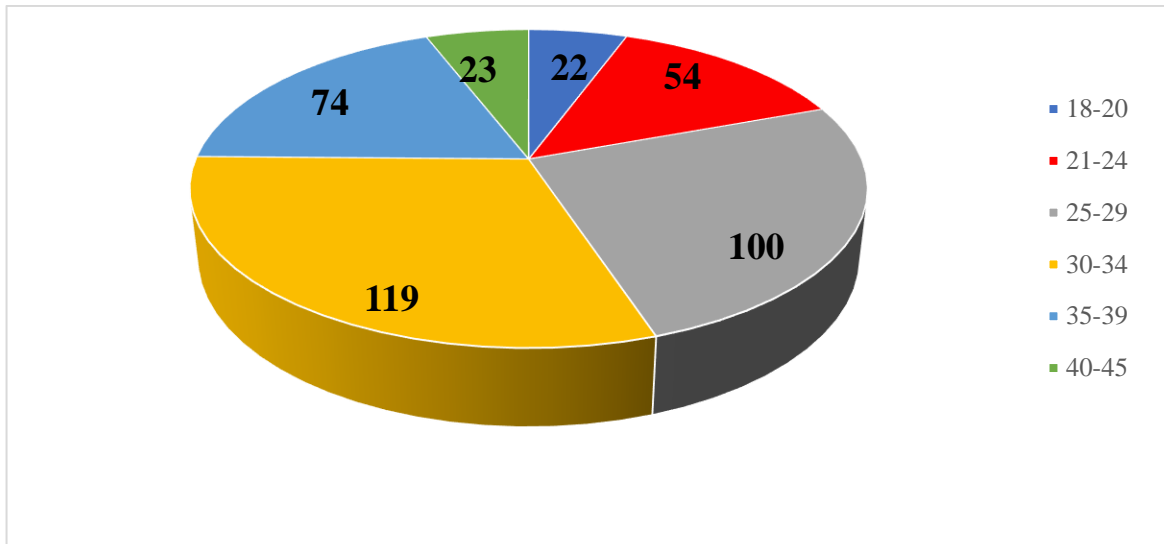


Рис. 3.1 Вікові категорії ретроспективно обстежених жінок (абс.)

297 (75,8%) респонденток із фоновими та передраковими захворюваннями шийки матки проживали у м. Києві та 95 (24,2%) - у Київській області. З 392 жінок, що приймали участь у ретроспективному дослідженні, 136 (34,7%) не працювали, з яких 56 (41,2%) були учнями або студентами, 80 (58,8%) – домогосподарками, 229 (58,4%) відносились до категорії службовців, 27 (6,9%) – працювали на промисловому виробництві (табл 3.2). Передракові захворювання шийки матки достовірно частіше ($p < 0,05$) виявлялись у домогосподарок, що можна пояснити низьким рівнем проведення профоглядів серед неорганізованих верств населення. Залежності патологічних станів шийки матки від місця проживання респонденток нами не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 3.2

Місце проживання та службове становище ретроспективно обстежених жінок

| Показники | Категорії | Абс. | % |
|------------------|------------------------|------|------|
| Місце проживання | Київ | 297 | 75,8 |
| | Київська область | 95 | 24,2 |
| Зайнятість | Не працює | 136 | 34,7 |
| | Промислове виробництво | 27 | 6,9 |
| | Службовець | 229 | 58,4 |

Проведений аналіз сімейного стану показав, що у зареєстрованому шлюбі знаходилось 165 (42,1%) жінок, 74 (18,9%) були офіційно розлученими та 153

(39,0%) мали статеві стосунки у цивільному шлюбі (рис. 3.2).

Отримані дані прогнозування розвитку патології шийки матки в залежності від сімейного стану ретроспективно обстежених жінок не виявило статистично значущих відмінностей ($p=0,360$) (табл. 3.3).

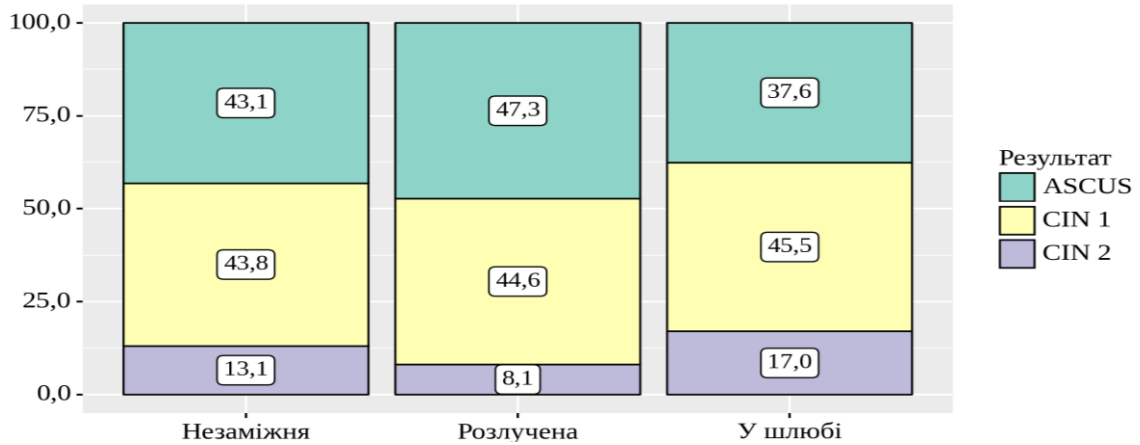


Рис. 3.2 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від сімейного стану ретроспективно обстежених жінок

Таблиця 3.3

Прогнозування ризику розвитку патології шийки матки у ретроспективно обстежених жінок в залежності від сімейного стану

| Показник | Категорії | Сімейний стан | | | p |
|----------|---------------|---------------|-----------|-----------|-------|
| | | Незаміжня | Розлучена | У шлюбі | |
| Групи | ASCUS, n= 163 | 66 (43,1) | 35 (47,3) | 62 (37,6) | 0,360 |
| | LSIL, n= 175 | 67 (43,8) | 33 (44,6) | 75 (45,5) | |
| | HSIL, n= 54 | 20 (13,1) | 6 (8,1) | 28 (17,0) | |

Середній вік сексуального дебюту, зазначений в амбулаторних картах усіх груп жінок склав $17,8 \pm 0,2$ років та не відрізнявся між групами ($p > 0,05$) (рис. 3.3).

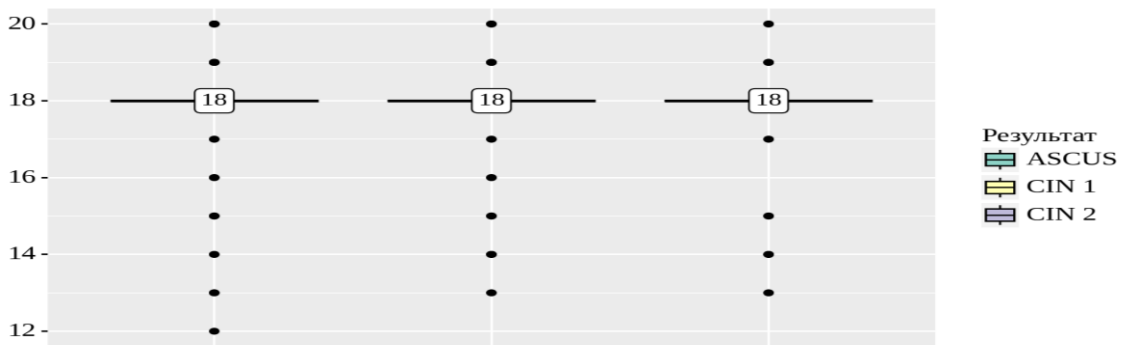


Рис. 3.3 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від середнього віку сексуального дебюту

Наступним показником прогнозування ризику розвитку патології шийки матки був середній вік сексуального дебюту, що також вказує на відсутність залежності між представленими показниками ($p=0,264$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Прогнозування ризику розвитку патології шийки матки у ретроспективно обстежених жінок в залежності від середнього віку сексуального дебюту

| Показник | Групи | Середній вік | | | p |
|-----------|--------------|--------------|---------------------------------|-----|-------|
| | | Me | Q ₁ – Q ₃ | n | |
| Результат | ASCUS | 18 | 18 – 18 | 163 | 0,264 |
| | LSIL, n= 175 | 18 | 18 – 18 | 175 | |
| | HSIL, n= 54 | 18 | 18 – 18 | 54 | |

Враховуючи, що шкідливі звички, за даними літературних джерел, є чинниками ризику розвитку патології шийки матки, в подальшому ми проаналізували шкідливі звички пацієнток (рис. 3.4, рис. 3.5).

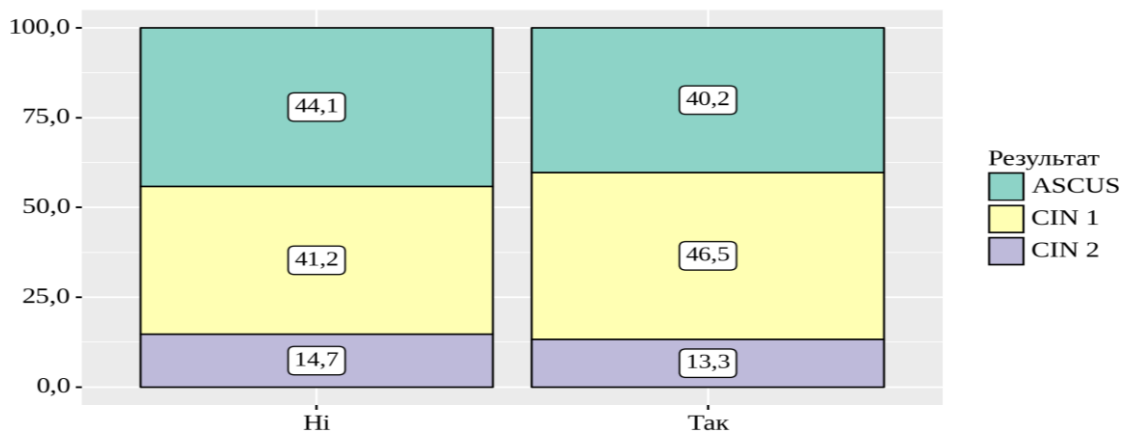


Рис. 3.4 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від табакопаління

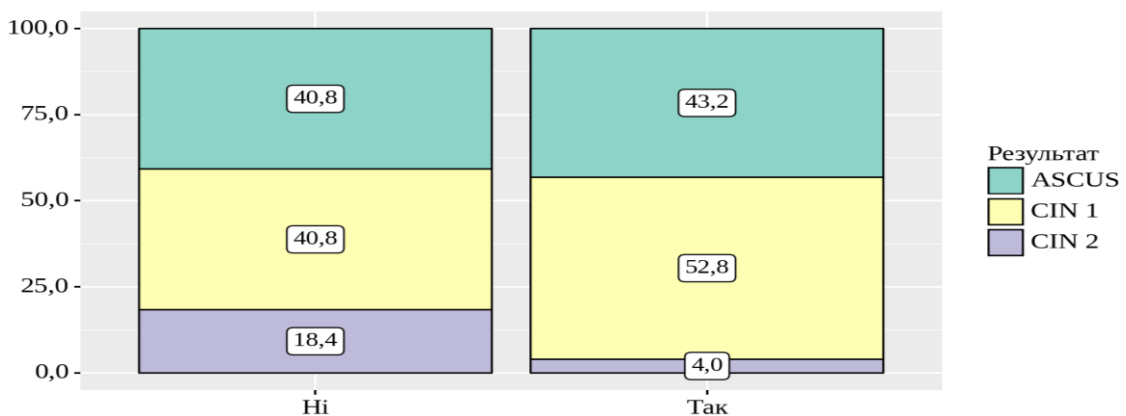


Рис. 3.5 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від вживання алкоголю

Серед ретроспективно обстежених жінок на табакопаління вказували 256 (65,3%), вживання алкогольних напоїв – 125 (31,9%). Проте, визначити інтенсивність паління та характер вживаного алкоголю у представленій документації встановити не було можливим. Виходячи з отриманих даних (табл. 3.5), у жінок, що регулярно вживають алкоголь, нами виявлено статистично значиму різницю ($p < 0,001$) з тими, які не мають цієї звички, що свідчить про високу ймовірність виникнення патології шийки матки. В той же час, залежності виникнення фонових і передракових захворювань шийки матки у жінок, що палять нами не виявлено ($p = 0,602$).

Таблиця 3.5

Прогнозування ризику розвитку патології шийки матки у ретроспективно обстежених жінок в залежності від наявності шкідливих звичок

| Показники | Категорії | Групи | | | p |
|-------------------|-----------|--------------|-------------|------------|----------|
| | | ASCUS, n=163 | LSIL, n=175 | HSIL, n=54 | |
| Палять регулярно | Ні | 60 (44,1) | 56 (41,2) | 20 (14,7) | 0,602 |
| | Так | 103 (40,2) | 119 (46,5) | 34 (13,3) | |
| Вживають алкоголь | Ні | 109 (40,8) | 109 (40,8) | 49 (18,4) | < 0,001* |
| | Так | 54 (43,2) | 66 (52,8) | 5 (4,0) | |

Примітка: * – різниця показників статистично значима ($p < 0,001$)

Аналіз антропометричних показників у респонденток з ASCUS, LSIL та HSIL (рис.3.6), проведений за методом Краскела–Уолліса, не виявив росто-вагових особливостей між групами жінок ($p > 0,05$), середній показник індексу маси тіла склав 27,2 кг/м².

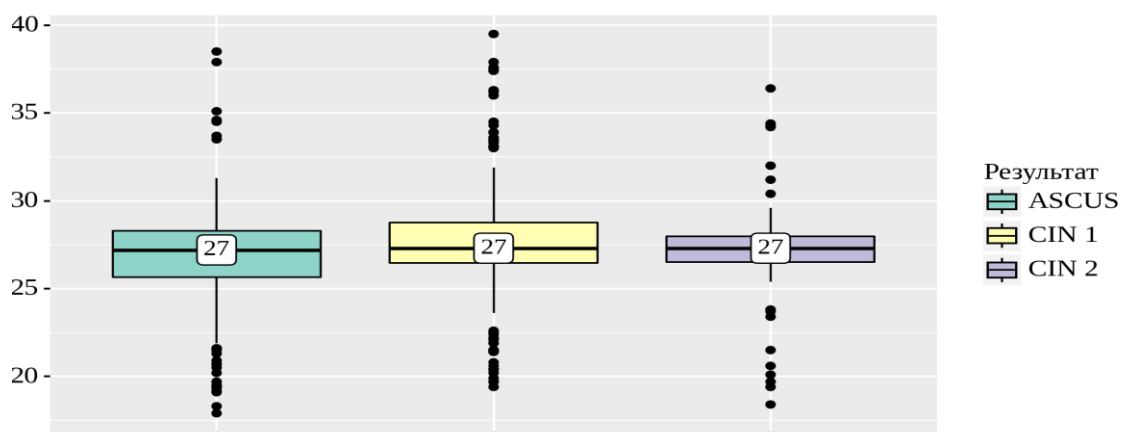


Рис. 3.6 Аналіз результатів цитологічного скринінгу залежно від індексу маси тіла

Прогнозування впливу індексу маси тіла на розвиток патологічних станів шийки матки призвело до статистично недостовірних результатів ($p=0,292$), що вказує на відсутність такої залежності (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Прогнозування ризику розвитку патології шийки матки у ретроспективно обстежених жінок в залежності від індексу маси тіла

| Показник | Категорії | Індекс маси тіла | | | p |
|----------|--------------|------------------|---------------------------------|-----|-------|
| | | Me | Q ₁ – Q ₃ | n | |
| Групи | ASCUS, n=163 | 27 | 26 – 28 | 163 | 0,292 |
| | LSIL, n=175 | 27 | 26 – 29 | 175 | |
| | HSIL, n=54 | 27 | 27 – 28 | 54 | |

Принципове значення у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL має супутня екстрагенітальна патологія, яку виявлено у 279 (71,2%) пацієнток, поєднання декількох захворювань відзначено у 137 (34,9%) обстежених жінок (рис. 3.7). Перенесена соматична патологія формує певні умови в організмі жінки, коли приєднання в майбутньому інфекції може викликати збій у роботі імунної системи організму, що в свою чергу, визначає подальший розвиток патологічних процесів.

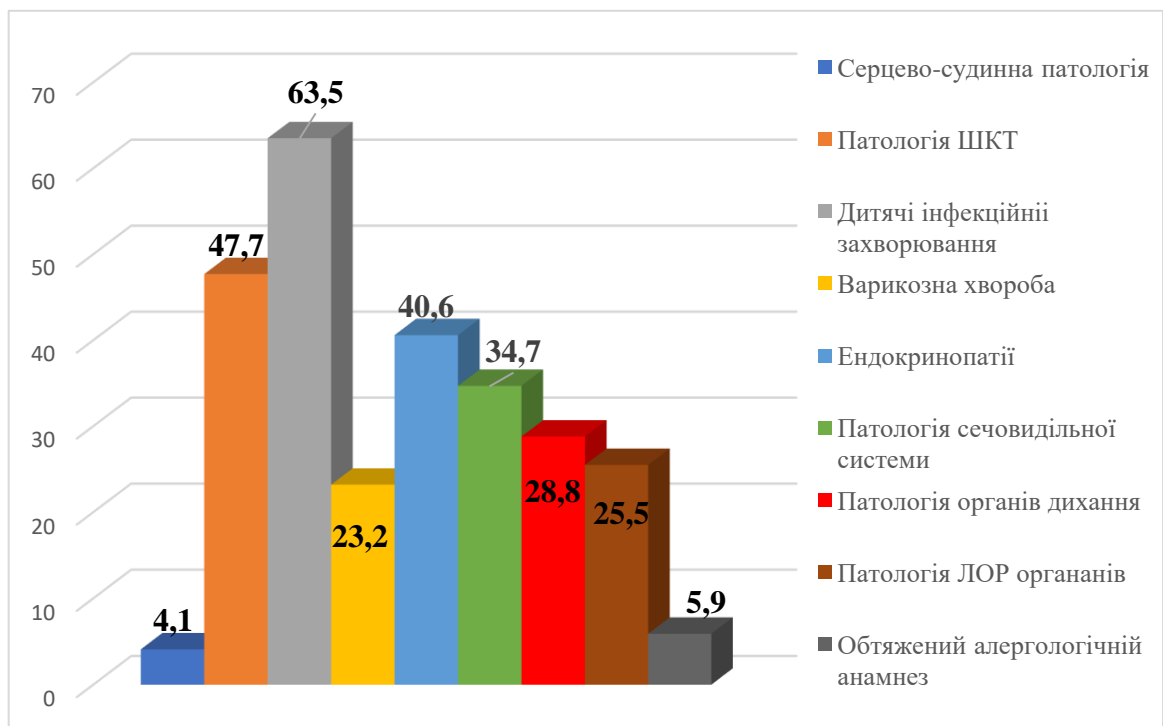


Рис. 3.7 Екстрагенітальна патологія у ретроспективно обстежених жінок (%)

Вивчення анамнезу показало, що захворювання шлунково-кишкового тракту виявлені у 187 (47,7%) респонденток, серед яких найчастіше мали місце хронічний гастрит, дискинезія жовчовивідних шляхів, виразкова хвороба, холецистит та панкреатит. Дитячі інфекційні захворювання зустрічались у 249 (63,5%) пацієнток. Структурний аналіз щодо дитячих інфекційних хвороб нами не проведено у зв'язку з відсутністю інформації у медичних картах. Ендокринопатії спостерігались у 159 (40,6%) жінок, що частіше проявлялись ожирінням, патологічними станами щитоподібної залози, цукровим діабетом.

Патологія сечовидільної системи мала місце у 136 (34,7%) респонденток, за своєю структурою складалась із хронічного пієлонефриту, циститу, сечокам'яної хвороби.

Захворювання респіраторної системи констатовано у 113 (28,8%) пацієнток, в анамнезі яких виявлено хронічний бронхіт та бронхіальну астму. З патологічних станів ЛОР - органів, що діагностовані у 100 (25,5%) жінок превалював хронічний тонзиліт. Алергологічний анамнез виявився обтяженим побутовою алергією, алергічними реакціями на медикаментозні препарати, поллінозами у 23 (5,9%) пацієнток. Прояви нейроциркуляторної дистонії виявлено у 16 (4,1%), а варикозну хворобу діагностовано у 91 (23,2%) ретроспективно обстеженої жінки, що майже в усіх випадках представлено патологічними змінами судин нижніх кінцівок.

Проте, наявність екстрагенітальної патології у ретроспективно обстежених жінок, за даними прогнозування, в повній мірі не впливає на розвиток патологічних станів шийки матки (табл. 3.7).

Так, при співставленні результатів цитологічного скринінгу з наявністю у пацієнток в анамнезі захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) ($p=0,087$), сечовидільної ($p=0,734$), респіраторної ($p=0,904$), серцево-судинної системи (ССС) ($p=0,534$), ЛОР органів ($p=0,750$), обтяженого алергологічного анамнезу ($p=0,153$), варикозної хвороби ($p=0,128$) та перенесених дитячих інфекційних захворювань ($p=0,450$), нам не вдалося встановити статистично значущих відмінностей, що свідчить про незначні ризики виникнення інтраепітеліальної неоплазії шийки матки у жінок з даними екстрагенітальними захворюваннями.

Прогнозування ризику розвитку патології шийки матки у ретроспективно обстежених жінок в залежності від наявності екстрагенітальної патології

| Показники | Категорії | Групи | | | p |
|---------------------------------------|-----------|--------------|-------------|------------|-------|
| | | ASCUS, n=163 | LSIL, n=175 | HSIL, n=54 | |
| Захворювання ШКТ | Ні | 89 (43,4) | 82 (40,0) | 34 (16,6) | 0,087 |
| | Так | 74 (39,6) | 93 (49,7) | 20 (10,7) | |
| Патологія сечовидільної системи | Ні | 110 (43,0) | 111 (43,4) | 35 (13,7) | 0,734 |
| | Так | 53 (39,0) | 64 (47,1) | 19 (14,0) | |
| Захворювання респіраторної системи | Ні | 118 (42,3) | 123 (44,1) | 38 (13,6) | 0,904 |
| | Так | 45 (39,8) | 52 (46,0) | 16 (14,2) | |
| Хвороби ЛОР органів | Ні | 122 (41,8) | 132 (45,2) | 38 (13,0) | 0,750 |
| | Так | 41 (41,0) | 43 (43,0) | 16 (16,0) | |
| Обтяжений алергологічний анамнез | Ні | 149 (40,4) | 168 (45,5) | 52 (14,1) | 0,153 |
| | Так | 14 (60,9) | 7 (30,4) | 2 (8,7) | |
| Паталогія ССС | Ні | 157 (41,8) | 166 (44,1) | 53 (14,1) | 0,534 |
| | Так | 6 (37,5) | 9 (56,2) | 1 (6,2) | |
| Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок | Ні | 125 (41,5) | 140 (46,5) | 36 (12,0) | 0,128 |
| | Так | 38 (41,8) | 35 (38,5) | 18 (19,8) | |

Менструації у переважної більшості пацієток розпочались вчасно, в 11-14 років, середній вік менархе за даними амбулаторних карт становив $12,6 \pm 1,4$ років. Аналіз менструальної функції виявив, що у 114 (29,1%) жінок мала місце дисменорея, у 62 (15,8%) - передменструальний синдром. За даними проведеного аналізу, дані показники не вплинули на наявність у жінок виникнення неопластичних процесів шийки матки ($p > 0,05$).

Аналіз гінекологічної захворюваності у ретроспективно обстежених жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПІЛ та *Trichomonas vaginalis* виявив у 126 (32,1%) респонденток хронічний сальпінгофорит, у 45 (11,5%) - доброякісні пухлини яєчників. Серед іншої гінекологічної патології у 42 (10,7%) пацієток діагностовано лейоміому матки, внутрішньоматкову патологію у 56 випадках, що склало 14,3%. Первинне або вторинне непліддя мало місце майже в кожному п'ятому випадку (19,1%). Оперативні втручання на органах малого тазу, згідно з

представленими даними медичних карт, мали місце у 59 (15,1%) ретроспективно обстежених пацієнток. У 16 (4,1%) випадках проведено кістектомію (рис. 3.8), у 26 (6,6%) - оперативне втручання з приводу ектопічної вагітності (рис. 3.9), у 11 (2,8%) - селективну міомектомію (рис. 3.10).

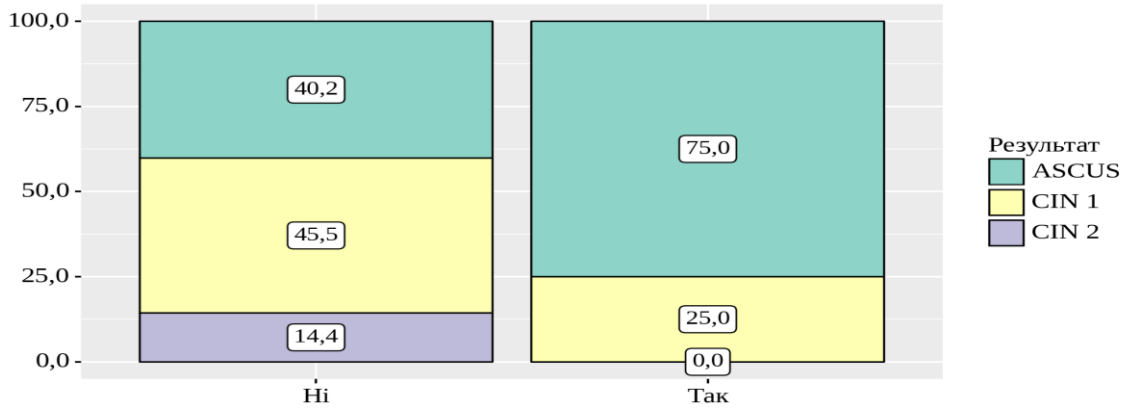


Рис. 3.8 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від перенесеної кістектомії

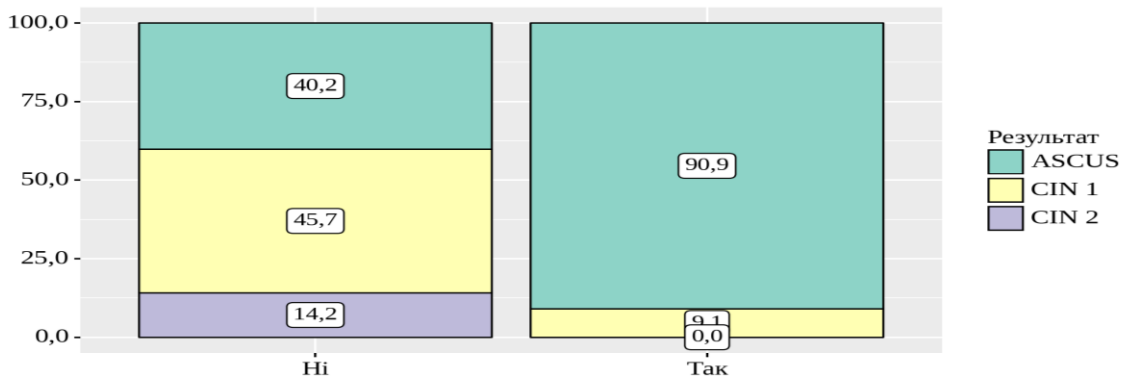


Рис. 3.9 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від перенесеної лапароскопії/лапаротомії з приводу ектопічної вагітності

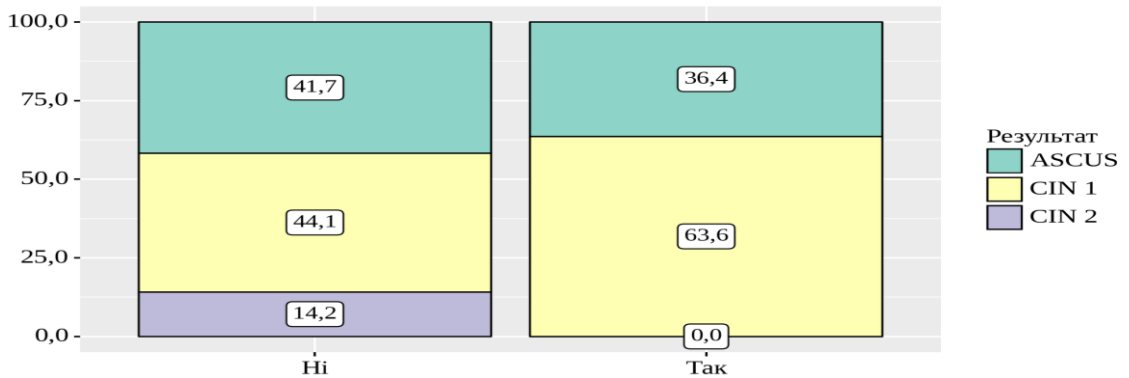


Рис. 3.10 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від перенесеної селективної міомектомії

При прогнозуванні ризику розвитку передракових станів шийки матки в залежності від наявності в анамнезі доброякісних пухлин яєчників ($p=0,016$) та внутрішньоматкової патології ($p=0,003$) виявлено найбільший вплив, що можливо пов'язано з однаковими патогенетичними аспектами виникнення даних патологічних станів (табл.3.8).

В той же час, лейоміома матки ($p=0,432$), первинне або вторинне непліддя ($p=0,066$), а також селективна міомектомія ($p=0,280$), за нашими даними, не вплинули на розвиток інтраепітеліальної дисплазії шийки матки.

Таблиця 3.8

Прогнозування ризику розвитку патології шийки матки у ретроспективно обстежених жінок в залежності від наявності генітальної патології

| Показники | Категорії | Групи | | | p |
|------------------------------|-----------|--------------|-------------|------------|--------|
| | | ASCUS, n=163 | LSIL, n=175 | HSIL, n=54 | |
| Доброякісні пухлини яєчників | Ні | 151 (40,2) | 171 (45,5) | 54 (14,4) | 0,016* |
| | Так | 12 (75,0) | 4 (25,0) | 0 (0,0) | |
| Лейоміома матки | Ні | 151 (43,1) | 154 (44,0) | 45 (12,9) | 0,121 |
| | Так | 12 (28,6) | 21 (50,0) | 9 (21,4) | |
| Внутрішньоматкова патологія | Ні | 153 (40,2) | 174 (45,7) | 54 (14,2) | 0,003* |
| | Так | 10 (90,9) | 1 (9,1) | 0 (0,0) | |
| Непліддя | Ні | 131 (41,3) | 148 (46,7) | 38 (12,0) | 0,066 |
| | Так | 32 (42,7) | 27 (36,0) | 16 (21,3) | |
| Селективна міомектомія | Ні | 159 (41,7) | 168 (44,1) | 54 (14,2) | 0,280 |
| | Так | 4 (36,4) | 7 (63,6) | 0 (0,0) | |

Примітка: * – різниця показників статистично значима ($p < 0,05$)

На особливу увагу заслуговує висока частота перенесених в анамнезі запальних процесів геніталій, викликаних інфекціями, що передаються статевим шляхом. Вагініти та цервіцити в анамнезі мали 155 (39,5%), гідросальпінкс або сактосальпінкс 41 (10,5%) жінок (рис. 3.11). Анамнестично дисбіоз вагінального біотопу виявлено у 243 (62,0%) (рис. 3.12), хламідійну інфекцію - у 48 (12,2%) (рис. 3.13), мікоплазменну - у 37 (9,4%) (рис. 3.14), уреоплазменну - у 45 (11,5%) (рис. 3.15), герпес-вірусну інфекції - у 54 (13,8%) (рис. 3.16) пацієнток з фоновими та передраковими ураженнями шийки матки.

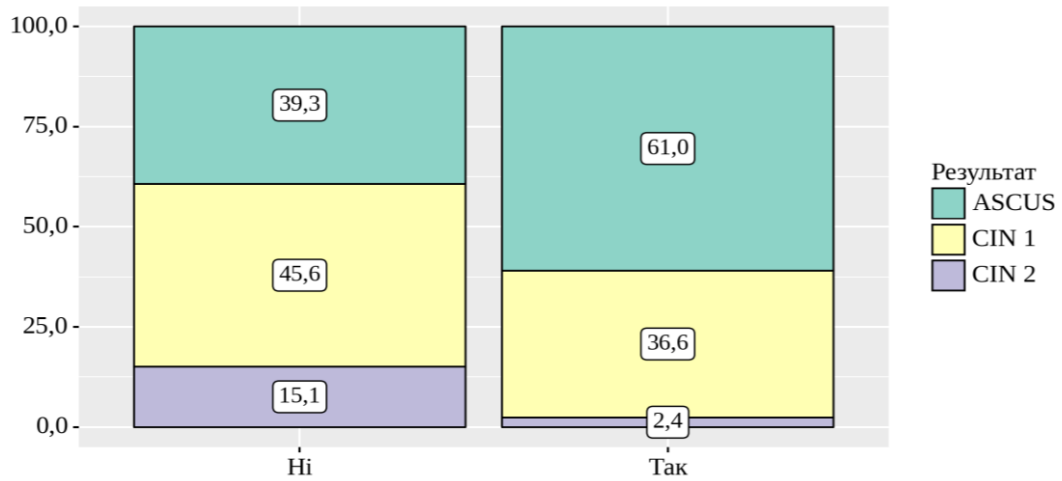


Рис. 3.11 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від перенесеного гідросальпінксу або сактосальпінксу в анамнезі

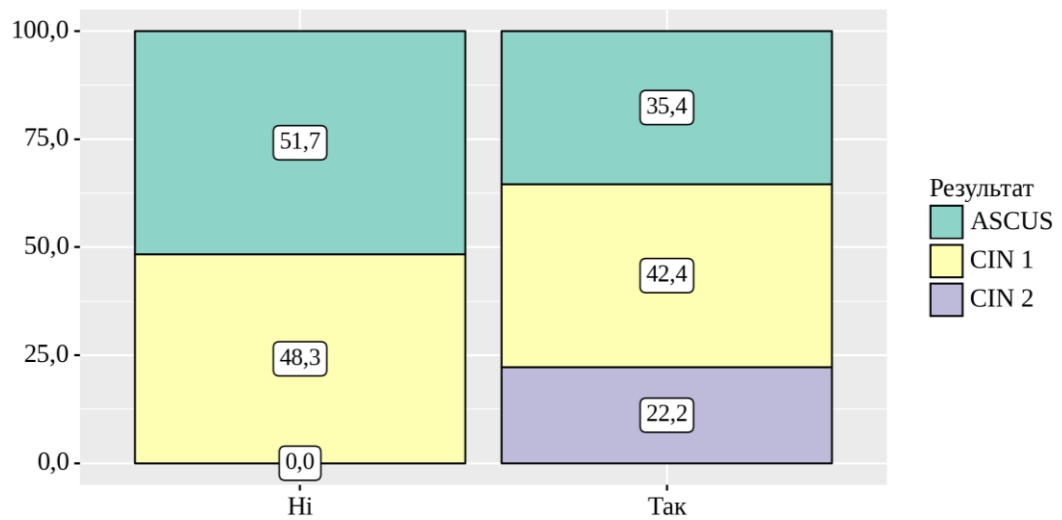


Рис. 3.12 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від наявності дисбіозу вагінального біотопу в анамнезі

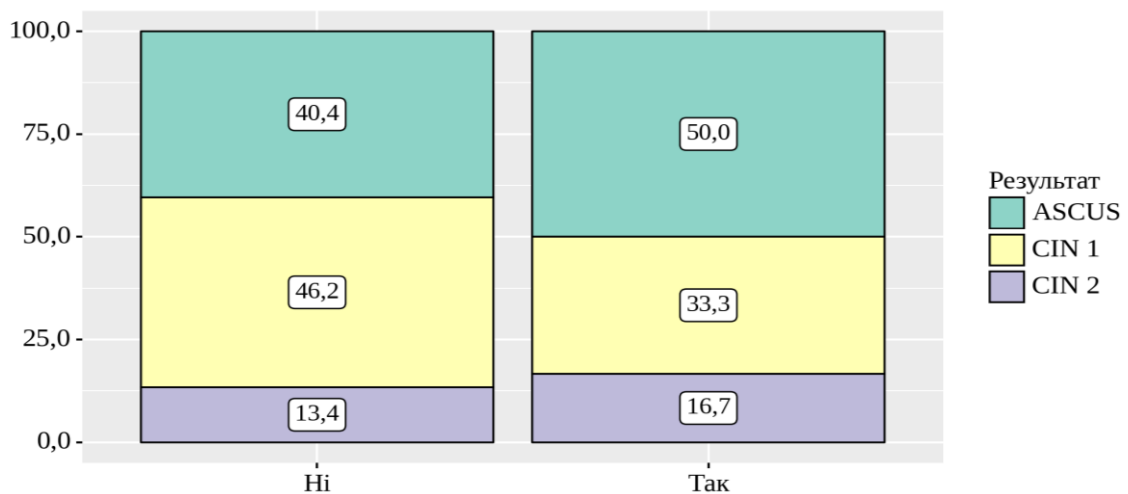


Рис. 3.13 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від перенесеної хлпмідійної інфекції в анамнезі

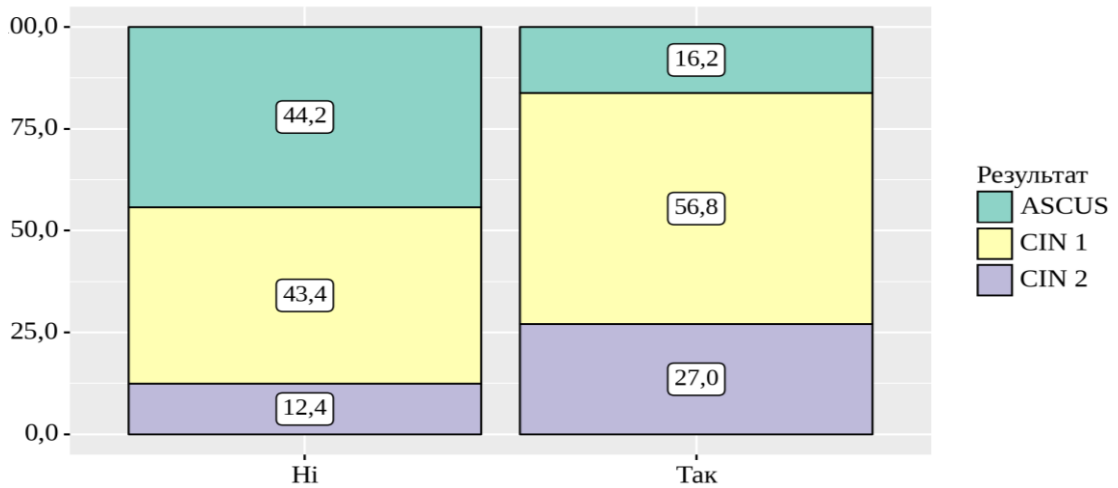


Рис. 3.14 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від перенесеної мікоплазменної інфекції в анамнезі

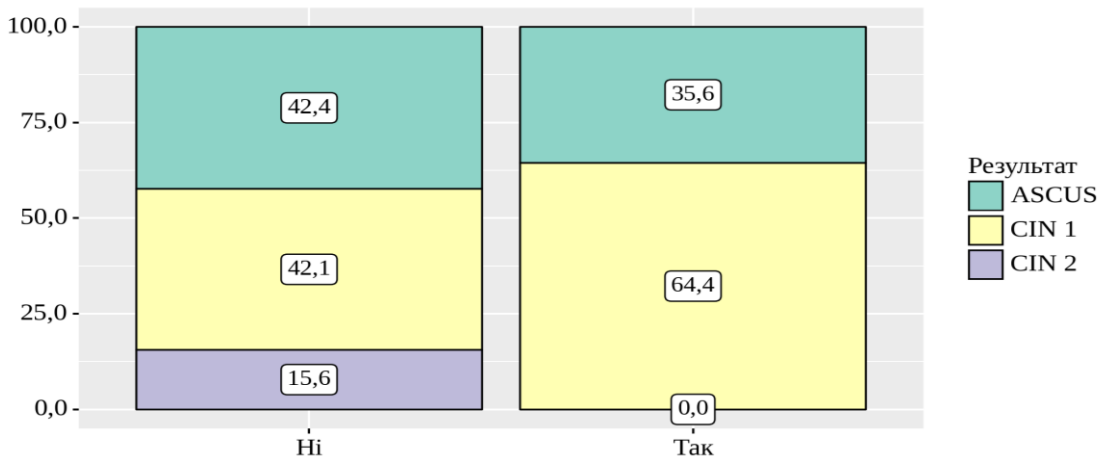


Рис. 3.15 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від перенесеної уреоплазменної інфекції в анамнезі

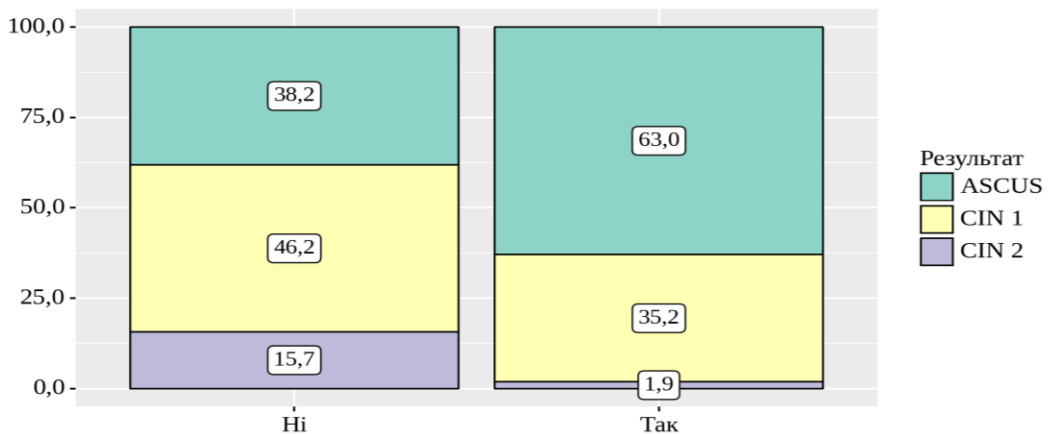


Рис. 3.16 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від перенесеної герпес-вірусної інфекції в анамнезі

В результаті проведеного нами прогнозування (табл. 3.9) ризику розвитку патологічних станів шийки матки в залежності від наявності в анамнезі

гідросальпінксу або сактосальпінксу ($p=0,011$), дисбіозу вагінального біотопу ($p<0,001$), мікоплазменної ($p=0,002$), уреоплазменної ($p=0,003$), герпес-вірусної ($p<0,001$) та хламідійної інфекції ($p=0,043$) було виявлено статистично значиму різницю, що вказує на безпосередній негативний вплив перенесених захворювань на стан шийки матки. В той же час, у пацієток, що мали в анамнезі сальпінгофорити ($p=0,124$), вагініти та цервіцити ($p=0,147$) неспецифічної етіології, не вдалося встановити статистично значимої різниці.

Таблиця 3.9

Прогнозування ризику розвитку патології шийки матки у ретроспективно обстежених жінок в залежності від інфекційно-запальних захворювань геніталій

| Показники | Категорії | Групи | | | p |
|------------------------------------|-----------|-----------------|----------------|---------------|---------|
| | | ASCUS, n=163 | LSIL, n=175 | HSIL, n=54 | |
| Сальпінгофорит | Ні | 102 (38,3) | 123 (46,2) | 41 (15,4) | 0,124 |
| | Так | 61 (48,4) | 52 (41,3) | 13 (10,3) | |
| Вагініти/ цервіцити | Ні | 103 (43,5) | 97 (40,9) | 37 (15,6) | 0,147 |
| | Так | 60 (38,7) | 78 (50,3) | 17 (11,0) | |
| Гідросальпінкс /сактосальпінкс | Ні | 138 (39,3) | 160 (45,6) | 53 (15,1) | 0,011* |
| | Так | 25 (61,0) | 15 (36,6) | 1 (2,4) | |
| Дисбіоз вагінального біотопу | Ні | 77 (51,7) | 72 (48,3) | 0 (0,0) | <0,001* |
| | Так | 86 (35,4) | 103 (42,4) | 54 (22,2) | |
| Хламідійна інфекція | Ні | 139 (40,4) | 16 (33,3) | 46 (13,4) | 0,043* |
| | Так | 24 (50,0) | 159 (46,2) | 8 (16,7) | |
| Мікоплазменна інфекція | Ні | 157 (44,2) | 154 (43,4) | 44 (12,4) | 0,002* |
| | Так | 6 (16,2) | 21 (56,8) | 10 (27,0) | |
| Уреаплазменна інфекція | Ні | 147 (42,4) | 146 (42,1) | 54 (15,6) | 0,003* |
| | Так | 16 (35,6) | 29 (64,4) | 0 (0,0) | |
| Герпес-вірусна інфекція | Ні | 129 (38,2) | 156 (46,2) | 53 (15,7) | <0,001* |
| | Так | 34 (63,0) | 19 (35,2) | 1 (1,9) | |

Примітка: * – різниця показників статистично значима ($p < 0,05$)

Деструктивне лікування шийки матки з приводу інтраепітеліальної цервікальної неоплазії важкого ступеня (ЦІН II) виконано 54 пацієнткам. Зі способів деструктивного лікування у 10 (18,5%) використовувалась кріодеструкція (рис. 3.17), у 25 (46,3%) – радіохвильова ексцизія (рис. 3.18), у 19 (35,2%) – діатермоелектроексцизія шийки матки (рис.3.19).

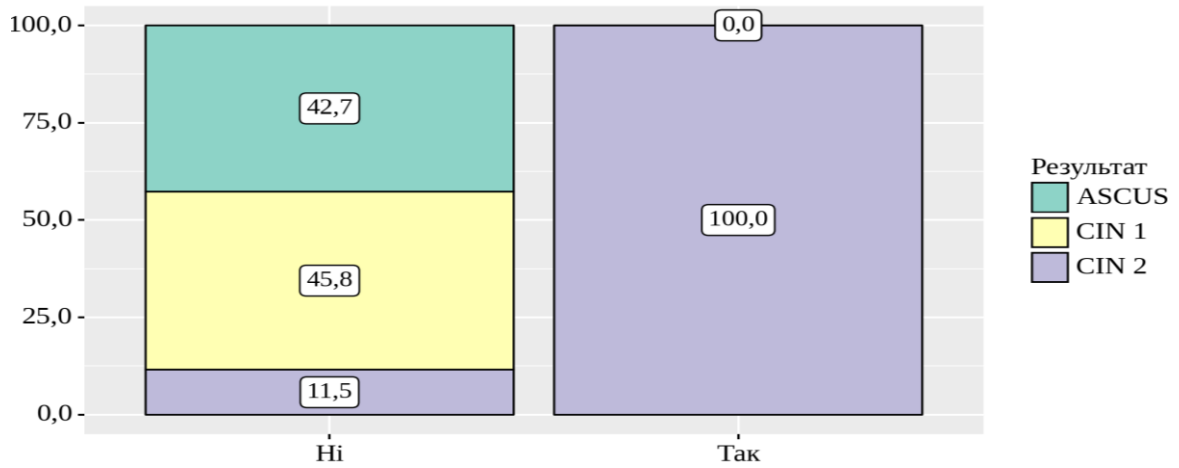


Рис. 3.17 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від проведеної криодеструкції шийки матки в анамнезі

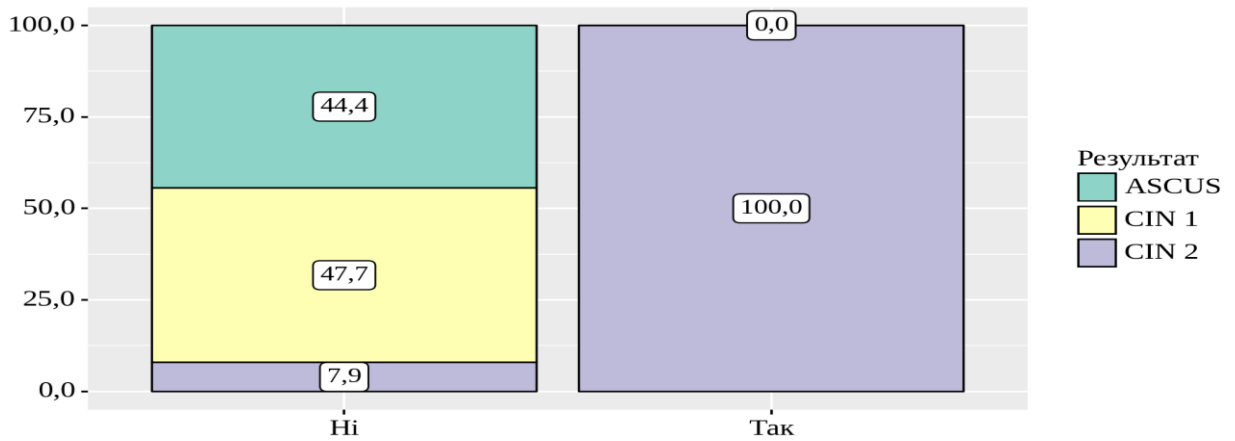


Рис. 3.18 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від проведеної радіохвильової ексцизії шийки матки в анамнезі

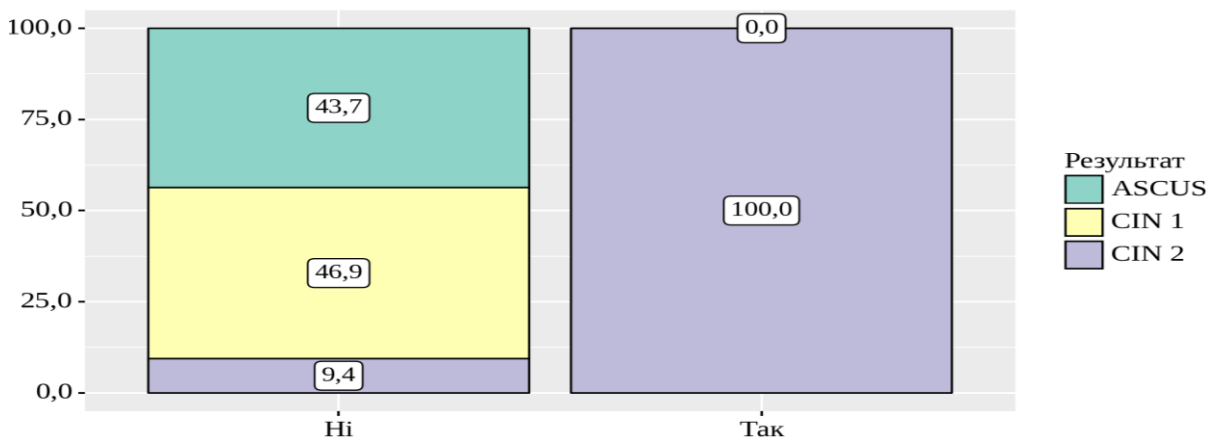


Рис. 3.19 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від проведеної діатермоелектроексцизії шийки матки в анамнезі

При прогнозуванні виникнення патологічних станів шийки матки у жінок, що мали деструктивне лікування (табл. 3.10), в залежності від проведеного способу, а

саме: кріодеструкція ($p < 0,001$), радіохвильова ексцизія ($p < 0,001$), діатермокоагуляція ($p < 0,001$), було виявлено суттєву різницю, що свідчить про факт рецидивуючого перебігу патологічних станів шийки матки у даного контингенту жінок та не залежить від виконаного методу деструктивного лікування інтраепітеліальної неоплазії шийки матки в анамнезі ($p > 0,05$).

Таблиця 3.10

Прогнозування ризику розвитку патології шийки матки в залежності від способу деструктивного лікування шийки матки в анамнезі ретроспективно обстежених пацієнток

| Показники | Категорії | Групи | | | p |
|------------------------|-----------|-----------------|----------------|---------------|---------|
| | | ASCUS, n=163 | LSIL, n=175 | HSIL, n=54 | |
| Кріодеструкція | Ні | 163 (42,7) | 175 (45,8) | 44 (11,5) | <0,001* |
| | Так | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 10 (100,0) | |
| Радіохвильова ексцизія | Ні | 163 (44,4) | 175 (47,7) | 29 (7,9) | <0,001* |
| | Так | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 25 (100,0) | |
| Діатермокоагуляція | Ні | 163 (43,7) | 175 (46,9) | 35 (9,4) | <0,001* |
| | Так | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 19 (100,0) | |

Примітка: * – різниця показників статистично достовірна ($p < 0,001$)

Проведене ретроспективне дослідження репродуктивної функції жінок з цервікальними неоплазіями (рис. 3.20), яке враховувало час початку статевого життя та наслідки вагітностей виявило в анамнезі у 154 (39,3%) респонденток одні пологи, 106 (27%) жінок народжували двічі і більше, у 49 (12,5%) пацієнток вагітності закінчились мимовільними викиднями, 76 (19,4%) жінок не мали в анамнезі вагітності. В 114 (29,1%) медичних картах респонденток зазначено проведення артіфіційних абортів. З 49 жінок, що мали в анамнезі мимовільний викидень, у 41 (83,7%) він відбувся у першому триместрі, у 8 (16,3%) мав місце пізній мимовільний викидень. Один мимовільний викидень в анамнезі відмітили 33 (8,4%) жінки, два – 10 (2,6%), три та більше - 6 (1,5%) ретроспективно обстежених жінок. Випадки передчасних пологів зазначено у 24 (9,2%) пацієнток. Операцію кесарева розтину в анамнезі мали 38 (14,6%) респонденток. Причини мимовільних викиднів, передчасних пологів та показань до оперативного розродження з'ясувати не було можливості у зв'язку з відсутністю даних в амбулаторних картах.

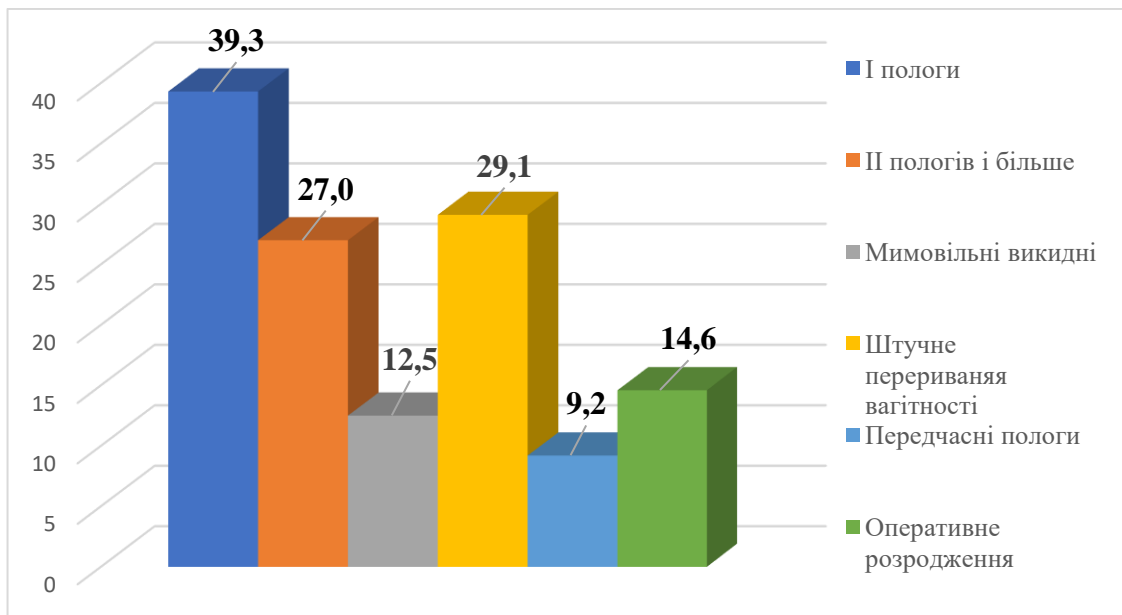


Рис. 3.20 Репродуктивний анамнез ретроспективно обстежених жінок

Прогнозування виникнення патології шийки матки в залежності від паритету пологів (одні ($p < 0,001$), двоє і більше ($p < 0,001$)), а також наявності кесарева розтину в анамнезі ($p = 0,003$) виявило суттєву різницю (табл. 3.11), що свідчить про високу вірогідність виникнення передракових захворювань шийки матки у пацієток, які народжували. При порівнянні результатів цитологічного скринінгу в залежності від наявності передчасних пологів, нами не встановлено статистично значимої різниці ($p = 0,105$).

Таблиця 3.11

Прогнозування виникнення патології шийки матки в залежності від паритету пологів

| Показники | Категорії | Групи | | | p |
|-----------------------|-----------|--------------|-------------|------------|----------|
| | | ASCUS, n=163 | LSIL, n=175 | HSIL, n=54 | |
| Одні пологи | Ні | 88 (37,0) | 96 (40,3) | 54 (22,7) | < 0,001* |
| | Так | 75 (48,7) | 79 (51,3) | 0 (0,0) | |
| Двоє і більше пологів | Ні | 130 (45,5) | 106 (37,1) | 50 (17,5) | < 0,001* |
| | Так | 33 (31,1) | 69 (65,1) | 4 (3,8) | |
| Передчасні пологи | Ні | 150 (40,8) | 164 (44,6) | 54 (14,7) | 0,105 |
| | Так | 13 (54,2) | 11 (45,8) | 0 (0,0) | |
| Кесарів розтин | Ні | 138 (39,0) | 163 (46,0) | 53 (15,0) | 0,003* |
| | Так | 25 (65,8) | 12 (31,6) | 1 (2,6) | |

Примітка: * – різниця показників статистично достовірна ($p < 0,05$)

У відповідності до представлених у таблиці 3.12 даних, у жінок з ранніми ($p < 0,001$), пізніми ($p < 0,001$), одним в анамнезі ($p < 0,001$), двома ($p = 0,003$) викиднями, з вичним невиношуванням вагітності ($p < 0,001$), артифіційними абортами ($p < 0,001$) було виявлено суттєву різницю, що вказує на сприяння невиношування вагітності та наслідків послідуєчих оперативних втручань на розвиток патології шийки матки, особливо що стосується пацієнок з HSIL (від 50% до 75%) та артифіційних абортів у 68,4% жінок з LSIL. Необхідно зазначити, що суттєвий негативний вплив на виникнення патології шийки матки чинить і наявність мимовільних викиднів та артифіційних абортів не залежно від терміну вагітності в якому вони відбулись, а також кількості випадків невиношування вагітності ($p < 0,001$).

Таблиця 3.12

Прогнозування виникнення патології шийки матки в залежності від наявності мимовільних викиднів в анамнезі ретроспективно обстежених жінок

| Показники | Категорії | Результат | | | p |
|----------------------------------|-----------|-----------------|----------------|---------------|----------|
| | | ASCUS, n=163 | LSIL, n=175 | HSIL, n=54 | |
| Мимовільний викидень ранній | Ні | 154 (43,9) | 164 (46,7) | 33 (9,4) | < 0,001* |
| | Так | 9 (22,0) | 11 (26,8) | 21 (51,2) | |
| Мимовільний викидень пізній | Ні | 161 (41,9) | 175 (45,6) | 48 (12,5) | < 0,001* |
| | Так | 2 (25,0) | 0 (0,0) | 6 (75,0) | |
| Мимовільний викидень однократний | Ні | 155 (43,2) | 168 (46,8) | 36 (10,0) | < 0,001* |
| | Так | 8 (24,2) | 7 (21,2) | 18 (54,5) | |
| Мимовільний викидень двічі | Ні | 161 (42,1) | 172 (45,0) | 49 (12,8) | 0,003* |
| | Так | 2 (20,0) | 3 (30,0) | 5 (50,0) | |
| Звичне невиношування | Ні | 162 (42,0) | 174 (45,1) | 50 (13,0) | < 0,001* |
| | Так | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 4 (66,7) | |
| Артифіційні аборти | Ні | 127 (45,7) | 97 (34,9) | 54 (19,4) | < 0,001* |
| | Так | 36 (31,6) | 78 (68,4) | 0 (0,0) | |

Примітка: * – різниця показників статистично достовірна ($p < 0,05$)

З метою контрацепції 81 (20,7%) жінка використовувала фізіологічний (календарний) метод, 62 (15,9%) – гормональний та 78 (19,9%) бар'єрний методи, 20 (5,1%) – внутрішньоматкову контрацепцію, проте 151 (38,5%) пацієнтка взагалі

не запобігала небажаній вагітності (рис. 3.21).

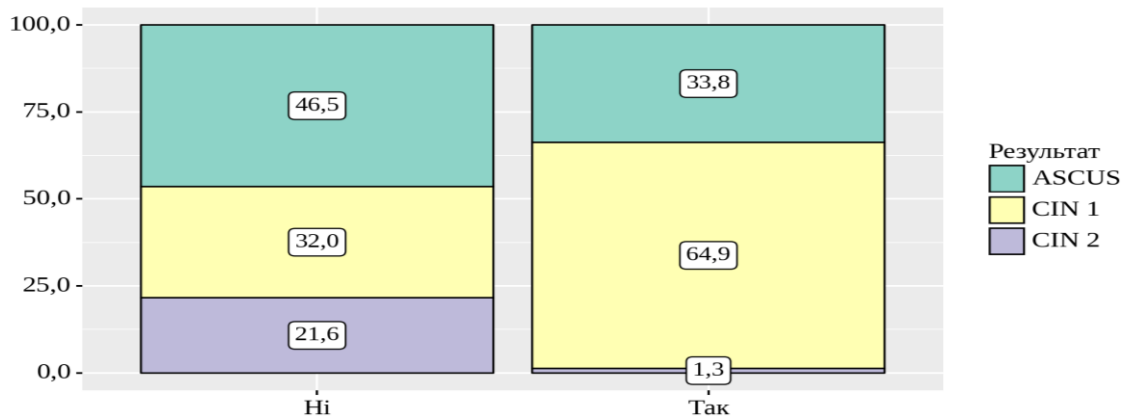


Рис. 3.21 Аналіз результатів цитологічного скринінгу в залежності від застосування методів контрацепції

Таблиця 3.13

Прогнозування виникнення патології шийки матки в залежності від використаних методів контрацепції

| Показники | Категорії | Групи | | | p |
|---|-----------|-----------------|----------------|---------------|----------|
| | | ASCUS, n=163 | LSIL, n=175 | HSIL, n=54 | |
| Контрацепцію взагалі не використовували | Ні | 112 (46,5) | 77 (32,0) | 52 (21,6) | < 0,001* |
| | Так | 51 (33,8) | 98 (64,9) | 2 (1,3) | |
| Бар'єрні методи контрацепції | Ні | 132 (42,4) | 133 (42,8) | 46 (14,8) | 0,275 |
| | Так | 31 (38,3) | 42 (51,9) | 8 (9,9) | |
| Гормональні методи контрацепції | Ні | 142 (43,0) | 160 (48,5) | 28 (8,5) | < 0,001* |
| | Так | 21 (33,9) | 15 (24,2) | 26 (41,9) | |
| Календарний метод контрацепції | Ні | 108 (34,4) | 159 (50,6) | 47 (15,0) | < 0,001* |
| | Так | 55 (70,5) | 16 (20,5) | 7 (9,0) | |
| ВМК | Ні | 158 (42,5) | 171 (46,0) | 43 (11,6) | < 0,001* |
| | Так | 5 (25,0) | 4 (20,0) | 11 (55,0) | |

Примітка: * – різниця показників статистично достовірна ($p < 0,001$)

Згідно отриманих нами даних (табл. 3.13) щодо прогнозування ризику розвитку патології шийки матки в залежності від застосування ретроспективно обстеженими жінками методів контрацепції, ми виявили, що у пацієток, які не використовували контрацепцію взагалі ($p < 0,001$), використовували гормональні

методи контрацепції ($p < 0,001$), внутрішньоматкову контрацепцію ($p < 0,001$) або календарний (фізіологічний) метод контрацепції ($p < 0,001$) має місце статистично значима різниця, що вказує на збільшення частоти і важкості уражень шийки матки, і лише використання бар'єрних методів контрацепції ($p = 0,275$) дозволяє запобігти генітоуринарним інфекціям і, як наслідок, патологічним станам шийки матки.

Таким чином, на основі проведеного ретроспективного клініко-статистичного аналізу, нами дана оцінка в аспекті прогнозування основних чинників ризику розвитку передракових захворювань шийки матки, а саме: соціальний статус домогосподарок ($p < 0,05$), регулярне вживання алкогольних напоїв ($p < 0,001$), наявність в анамнезі доброякісних пухлин яєчників ($p = 0,016$) та внутрішньоматкової патології ($p = 0,003$), гідросальпінксу або сактосальпінксу ($p = 0,011$), дисбіозу вагінального біотопу ($p < 0,001$), мікоплазменної ($p = 0,002$), уреоплазменної ($p = 0,003$), герпес-вірусної ($p < 0,001$) та хламідійної інфекції ($p = 0,043$), деструктивне лікування шийки матки ($p < 0,001$), наявність пологів ($p < 0,001$), а також кесарева розтину в анамнезі ($p = 0,003$), ранніх та пізніх мимовільних викиднів ($p < 0,001$), артифіційних абортів ($p < 0,001$), невикористання контрацепції ($p < 0,001$), використання гормональних методів, внутрішньоматкової контрацепції або календарного методу ($p < 0,001$), що може вказувати на безпосередній негативний вплив перенесених патологічних станів на збільшення частоти і важкості уражень шийки матки у даної категорії жінок.

У більшості ретроспективно обстежених пацієнток спостерігався симбіоз декількох факторів ризику. Безпосередня взаємодія їх між собою та системний негативний вплив на організм може створювати передумови для розвитку інтраепітеліальних неоплазій шийки матки, що доводить необхідність стратифікації пацієнток груп ризику щодо виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, потребує менеджменту патології шийки матки у разі наявності ВПЛ та *Trichomonas vaginalis* та буде сприяти підвищенню ефективності діагностики, лікування та попередженню розвитку рецидивів дисплазій епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Неймарк О.С., Ковалюк Т.В., Бенюк С.В. Клініко-анамнестичні предиктори розвитку патології шийки матки // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. -2018. - №2 (42). – С. 108-112.
[https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.173364](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.173364)
2. Dyndar O.A., Neimark O.S., Nykoniuk T.R., 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.
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.03>

РОЗДІЛ 4.

РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ХРОНІЧНИМ ЦЕРВЦИТОМ ТА ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ, АСОЦІЙОВАНИХ З ВІРУСОМ ПАПЛОМИ ЛЮДИНИ ТА ТРИХОМОНАДНОЮ ІНВАЗІЄЮ

4.1. Медико-соціальна і клінічна характеристика обстежених жінок.

Обстеження і лікування включених у дослідження 200 жінок репродуктивного віку, з яких 50 - з ХЦ (ASCUS) (I група), 118 – з LSIL (ЦІН I) (II група) та 32 з HSIL (ЦІН II) шийки матки (III група) на тлі ПВІ асоційованої з урогенітальним трихомоніазом та 50 соматично та клінічно здорових жінок контрольної групи проведено на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця та в клініці «ПРОФІМЕД» (м. Київ, Україна), лабораторіях «Діла», «Неолаб», «CSD» та «Ескулаб» (м. Київ).

Причинами звернення пацієнток до лікаря у 36 (72%) випадках в I групі, у 79 (66,9%) - в II та у 22 (68,8%) - в III були скарги. З метою профілактичного огляду та обстеження звернулось 11 (22%) пацієнток I групи, 24 (20,3%) – II та 7 (21,9%) – III групи. Після лікування перенесених раніше інфекцій, що передаються статевим шляхом звернулось 3 (6 %) жінки I, 15 (12,7%) – II та 3 (9,4%) – III групи. Основними скаргами, що пред'являли жінки були рясні виділення зі статевих шляхів у 41 (82%) випадку в I групі, у 91 (77,1%) – в II, та у 25 (78,1%) -в III групі пацієнток. У більшій половини жінок (58% – в I групі, 57,6% - в II та 62,5% - у III) виділення мали жовтуватий колір, були пінистими, з неприємним запахом, супроводжувались відчуттям печіння, свербіжу та дискомфорту в ділянці вульви. 9 (18%) пацієнток I групи, 21 (17,8%) – II та 6 (18,8%) – III групи скаржились на виділення слизово-гнійного характеру. Біль у нижніх відділах живота, який посилювався напередодні менструації, турбував 6 (12%) пацієнток I, 15 (12,7%) – II та 4 (12,5%) – III групи.

Таким чином, найчастіше пацієнтки пред'являли скарги на рясні виділення зі статевих шляхів, що є характерним для запальних процесів піхви та шийки матки.

Достовірної різниці щодо основних скарг між обстеженими групами жінок нами не виявлено ($p>0,05$).

Тривалість захворювання складала від 1,5 до 18 місяців. Причинами захворювання 18 (36%) респонденток I групи, 47 (39,8%) – II та 11 (34,4%) – III групи вважали початок статевого життя. На аборт, як ймовірну причину захворювання, частіше вказували жінки II (32,2%) та III (37,5%) груп спостереження проти 9 (18%) пацієнток I групи ($p<0,05$).

При аналізі середнього віку пацієнток в залежності від результатів цитологічного скринінгу (табл. 4.1.1), виявлена статистично значима різниця між жінками з ASCUS та LSiL ($p<0,05$), LSiL та HSiL ($p<0,05$), а особливо - ASCUS та HSiL ($p<0,01$).

Таблиця 4.1.1

Вікові особливості обстежених жінок (абс., %)

| Вік (років) | I група (n=50) | | II група (n=118) | | III група (n=32) | | Контрольна група (n=50) | |
|-----------------------|-------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|-------------------------------|------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| 18-24 | 12 | 24,0 | 16 | 13,5* | 2 | 6,3** | 9 | 18,0 |
| 25-29 | 15 | 30,0 | 27 | 22,9* | 7 | 21,9* | 14 | 28,0 |
| 30-34 | 11 | 22,0 | 39 | 33,1* | 9 | 28,1* | 12 | 24,0 |
| 35-39 | 10 | 20,0 | 24 | 20,3 | 11 | 34,3* | 11 | 22,0 |
| 40-45 | 2 | 4,0** | 12 | 10,2* | 3 | 9,4* | 4 | 8,0 |
| Середній вік (M±m) | 29,06±0,86 | | 32,02±0,98 | | 35,04±1,05 | | 31,02±0,34 | |

Примітки: *- $p<0,05$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

** - $p<0,01$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

Зокрема, жінки з ASCUS та LSiL були молодшими, ніж респондентки з HSiL. У пацієнток вікової категорії «18-24 роки» превалювали типи ASCUS (24%) та LSiL (13,5%); у «25-29 років» - також переважно ASCUS (30%) та LSiL (22,9%), проте мав місце достовірно значущий відсоток жінок (21,9%) з HSiL; у «30-34 роки» більшість пацієнток мали важчі ураження шийки матки у вигляді LSiL (33,1%) та

HSiL (28,1%); у «35-39 років» - превалував HSiL (34,3%), у «40-45 років»- майже з однаковою частотою зустрічалося ураження шийки матки LSiL (10,2%) та HSiL (9,4%). При порівнянні вікових категорій пацієток I, II і III груп спостереження віком 18-24 роки, відсоток жінок з ASCUS був в 1,8 рази більшим, ніж з LSiL та HSiL, статистично значуща різниця відмічалась у даному віковому періоді ($p < 0,05$). Також достовірні відмінності відмічено у жінок віком 40-45 років. Пацієток з LSiL та HSiL у даній віковій групі було в 2,5 рази більше, ніж з ASCUS ($p < 0,01$).

Середній вік настання менархе у обстежених жінок склав $12,1 \pm 0,11$ років, в тому числі в I групі - $12,4 \pm 0,17$, в II – $11,9 \pm 0,13$, в III- $12,2 \pm 0,13$, у контрольній групі – $12,1 \pm 0,15$ років. При порівнянні терміну настання менархе в контрольній, I, II та III групах спостереження не отримано статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Серед обстежених пацієток основних груп у зареєстрованому шлюбі знаходилось 85 (42,5%) пацієток, в той час як у групі контролю – 31 (62%) жінка ($p < 0,05$). При порівнянні кількості пацієток у зареєстрованому шлюбі між трьома основними групами спостереження статистично достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2

Питома вага жінок у зареєстрованому шлюбі (абс., %)

| Показник | I група (n=50) | | II група (n=118) | | III група (n=32) | | Контрольна група (n=50) | |
|-------------|----------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|-------------------------|------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| У шлюбі | 21 | 42,0* | 51 | 43,2* | 13 | 40,6* | 31 | 62,0 |
| Поза шлюбом | 29 | 58,0* | 67 | 56,8* | 19 | 59,4* | 19 | 38,0 |

Примітка: *- $p < 0,05$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

Пацієтки, що приймали участь у обстеженні мали різний соціальний статус: службовці, домогосподарки, робітниці та ті, що навчаються. Порівнюючи результати PAP -тесту пацієток I, II та III груп (табл. 4.1.3), нами відмічено, що студенток з ASCUS було в 2,1 рази більше, ніж з LSiL та в 3,2 рази, ніж з HSiL ($p < 0,05$). Робітниць з HSiL в 1,8 та в 2,4 рази більше, ніж з LSiL та ASCUS, відповідно ($p < 0,05$). Значну кількість уражень шийки матки у вигляді LSiL (39%) і HSiL (34,4%) неорганізованих верств населення можна пояснити неналежним за термінами проведенням профілактичних оглядів.

Таблиця 4.1.3

Соціальний статус обстежених жінок (абс., %)

| Соціальний статус | I група (n=50) | | II група (n=118) | | III група (n=32) | | Контрольна група (n=50) | |
|-------------------|----------------|------|------------------|-------|------------------|--------|-------------------------|------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Студентки | 10 | 20,0 | 11 | 9,3* | 2 | 6,2** | 12 | 24,0 |
| Службовці | 18 | 36,0 | 32 | 27,1* | 5 | 15,6** | 21 | 42,0 |
| Робітниці | 9 | 18,0 | 29 | 24,6* | 14 | 43,8** | 8 | 16,0 |
| Домогосподарки | 13 | 26,0 | 46 | 39,0* | 11 | 34,4* | 9 | 18,0 |

Примітка: *- $p < 0,05$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

Жінки службовці, які приймали участь у обстеженні, як правило, мали вікову категорію «25 – 45 років», питома вага яких у групі з ASCUS склала 36%, з LSiL – 27,1%, з HSiL - 15,6%, що може бути пов'язано з перенесеними в анамнезі пологами, артифіційними та мимовільними абортами,

Середній вік сексуального дебюту у пацієток з ASCUS склав $17,23 \pm 0,12$ років, з LSiL – $18,04 \pm 0,21$ років, з HSiL- $17,86 \pm 0,15$ років. При порівнянні віку настання статевого дебюту між групами статистично значущої різниці нами не відмічено ($p > 0,05$) (табл. 4.1.4). В той же час, у жінок групи контролю цей вік становив $20,15 \pm 0,16$ років ($p < 0,05$).

Інтервал між віком менархе і віком статевого дебюту в пацієток I, II та III груп склав $5,26 \pm 0,27$ років, $5,47 \pm 0,20$ років та $5,01 \pm 0,14$ років, на відміну від контрольної групи жінок, де даний показник становив $7,05 \pm 0,28$ років ($p < 0,05$). Число статевих партнерів в I групі жінок було $3,28 \pm 0,21$, в II – $3,36 \pm 0,24$, в III – $3,49 \pm 0,25$, що не мало статистично значущої різниці між групами ($p > 0,05$), проте в контрольній групі цей показник достовірно був нижчим, ніж у жінок основних груп і складав $2,09 \pm 0,25$ ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.4

Особливості статевої поведінки обстежених жінок (M±m)

| Показник | I група, (n=50) | II група, (n=118) | III група, (n=32) | Контрольна група, (n=50) |
|--|--------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| Статевий дебют (років) | 17,23±0,12* | 18,04±0,21* | 17,86±0,15* | 20,15±0,16 |
| Інтервал між менархе і статевим дебютом (років) | 5,26±0,27* | 5,47±0,20* | 5,01±0,14* | 7,05±0,28 |
| Число статевих партнерів | 3,28±0,21* | 3,36±0,24* | 3,49±0,25* | 2,09±0,25 |

Примітки: *-p<0,05- різниця достовірна відносно контрольної групи

Середня кількість вагітностей в I групі була 1,5±0,8, в II – 2,32±0,17, в III- 2,86±0,19, у групі контролю – 1,7±0,6 (табл. 4.1.5).

Таблиця 4.1.5

Особливості репродуктивної функції обстежених жінок (M±m)

| Показник | I група, n=50 | II група, n=118 | III група, n=32 | Контрольна група, n=50 |
|---|---------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| Середня кількість вагітностей | 1,5±0,8 | 2,32±0,17* | 2,86±0,19* | 1,7±0,6 |
| Середня кількість пологів | 1,18±0,15 | 1,83±0,19* | 2,05±0,14* | 1,4±0,3 |
| Середня кількість артифіційних абортів | 1,12 ±0,19 | 1,51±0,24 | 2,01±0,17* | 1,03±0,4 |
| Середня кількість мимовільних викиднів | 0,31±0,18* | 0,35±0,16* | 0,79±0,12* | 0,11±0,02 |

Примітки: *-p<0,05- різниця достовірна відносно контрольної групи

Має місце статистично достовірна різниця між I і II групами, I та III групами, контрольною та II і III групами (p<0,05), в той час як між I і контрольною не відмічено статистично значущої різниці (p>0,05).

Середня кількість пологів у I групі пацієток була в 1,6 та 1,7 разів нижчою

($p < 0,05$), ніж у II та III групах, достовірно не відрізняючись від показника жінок групи контролю ($p > 0,05$). Середня кількість артифіційних абортів у пацієток I та контрольної груп була також майже вдвічі меншою, ніж у III групі пацієток ($p < 0,05$). Середня кількість мимовільних викиднів у пацієток з ASCUS, LSiL та HSiL була вищою, ніж у респонденток контрольної групи в 2,8; 3,2 та 7,2 рази ($p < 0,05$). При порівняльному аналізі репродуктивної функції пацієток трьох основних груп відмічено, що число вагітностей і пологів у хворих II і III груп було більше порівняно з I та контрольною групами жінок ($p < 0,05$).

Аналіз методів контрацепції показав, що у пацієток I, II та III груп спостереження домінував фізіологічний та гормональний методи контрацепції порівняно з респондентками контрольної групи, які вказували на перевагу у застосуванні ними бар'єрного методу контрацепції ($p < 0,05$) (табл. 4.1.6). Про відсутність контрацепції свідчили 15 (30%), 37 (31,4%) та 10 (31,3%) пацієток з I, II та III груп спостереження, що було у 2,2 рази частіше, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.6

Методи контрацепції у обстежених пацієток (абс., %)

| Методи контрацепції | I група (n=50) | | II група (n=118) | | III група (n=32) | | Контрольна група (n=50) | |
|-----------------------------|----------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|-------------------------|------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Бар'єрний | 9 | 18,0* | 20 | 16,9* | 5 | 15,6* | 19 | 38,0 |
| Гормональний | 11 | 22,0 | 21 | 17,8* | 7 | 21,9 | 14 | 28,0 |
| ВМК | 4 | 8,0 | 11 | 9,3* | 3 | 9,4* | 3 | 6,0 |
| Фізіологічний (календарний) | 11 | 22,0* | 26 | 22* | 6 | 18,7* | 6 | 12,0 |
| Хірургічна стерилізація | 0 | 0 | 3 | 2,5 | 1 | 3,1 | 1 | 2,0 |
| Відсутність контрацепції | 15 | 30,0* | 37 | 31,4* | 10 | 31,3* | 7 | 14,0 |

Примітки: *- $p < 0,05$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

При аналізі даних щодо структури гінекологічних захворювань, які пацієнтки мали в анамнезі, відмічено домінування запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ) та порушення менструального циклу (табл. 4.1.7).

Таблиця 4.1.7

Гінекологічна патологія в анамнезі у обстежених пацієнток (абс., %)

| Захворювання | I група (n=50) | | II група (n=118) | | III група (n=32) | | Контрольна група (n=50) | |
|--------------------------------------|-------------------|-----|---------------------|-------|---------------------|-------|----------------------------|---|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| ЗЗОМТ | 7 | 14* | 15 | 12,7* | 5 | 15,6* | 2 | 4 |
| Лейоміома матки | 1 | 2 | 4 | 3,4 | 1 | 3,1 | 1 | 2 |
| Пухлини яєчників | 2 | 4* | 5 | 4,2* | 1 | 3,1 | 1 | 2 |
| Порушення менструального циклу | 3 | 6 | 11 | 9,3* | 4 | 12,5* | 2 | 4 |

Примітки: *- $p < 0,05$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

Серед пацієнток I групи 7 (14%) мали в анамнезі запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ), із II групи - 15 (12,7%) та з III - 5 (15,6%), що перевищує аналогічний показник жінок контрольної групи в 3,5 рази ($p < 0,05$). Порушення менструального циклу виявлено в 2,3 та 3,1 рази частіше в II та III групах, ніж у контрольній групі респонденток. Пухлини яєчників у 2 рази частіше зустрічались у пацієнток I і III груп, порівняно з контрольною групою жінок ($p < 0,05$). З приводу лейоміоми матки достовірної різниці між групами пацієнток не виявлено ($p > 0,05$).

У пацієнток обстежених груп в анамнезі мали місце інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (табл. 4.1.8). Звертає на себе увагу наявність мікоплазменної та уреаплазменної інфекції у жінок I, II та III груп спостереження з незначним превалюванням кількості випадків у пацієнток II групи ($p > 0,05$). Проте, хламідійна інфекція в анамнезі в 1,7 рази та в 2 рази частіше мала місце у респонденток II та III груп, порівняно з I групою спостереження ($p < 0,05$). У пацієнток контрольної групи мали місце поодинокі випадки перенесених ІПСШ.

Таблиця 4.1.8

Інфекції, що передаються статевим шляхом, в анамнезі у обстежених пацієнток (абс., %)

| Захворювання | І група (n=50) | | ІІ група (n=118) | | ІІІ група (n=32) | | Контрольна група (n=50) | |
|------------------------|----------------|-----|------------------|-------|------------------|-------|-------------------------|---|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Хламідійна інфекція | 4 | 8 | 16 | 13,6 | 5 | 15,6 | 0 | 0 |
| Мікоплазменна інфекція | 6 | 12* | 17 | 14,4* | 4 | 12,5* | 1 | 2 |
| Уреаплазменна інфекція | 3 | 6* | 5 | 4,2* | 2 | 6,3* | 1 | 2 |

Примітка: *- $p < 0,05$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

В усіх досліджуваних групах були пацієнтки, які палять (табл. 4.1.9). При порівнянні між групами виявлено, що найбільша кількість жінок (40,6%), які палять, була у ІІІ групі, що перевищувало показник пацієнток контрольної групи в 2,9 рази та в 2,2 рази - ІІ групи, в 1,3 рази - І групи ($p < 0,05$). При аналізі інтенсивності паління відмічено, що в ІІІ групі було в 8,6 разів більше жінок ($p < 0,01$), що палять більше 10 цигарок на добу, ніж у контрольній групі. В ІІ групі таких пацієнток було майже в 5 разів більше, а в І - у 3 рази більше, ніж у групі контролю ($p < 0,01$).

Таблиця 4.1.9

Інтенсивність паління у обстежених пацієнток (абс., %)

| Показник | І група (n=50) | | ІІ група (n=118) | | ІІІ група (n=32) | | Контроль на група (n=50) | |
|---------------------------|----------------|-----|------------------|--------|------------------|--------|--------------------------|----|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Палять | 9 | 18 | 36 | 30,5* | 13 | 40,6* | 7 | 14 |
| Більше 10 цигарок на день | 6 | 12* | 23 | 19,5** | 11 | 34,4** | 2 | 4 |
| Не палять | 41 | 82 | 82 | 69,5* | 19 | 59,4* | 43 | 86 |

Примітка: *- $p < 0,05$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

** $p < 0,01$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

Таким чином, можна зробити висновок, що для пацієнток з LSIL та HSIL характерним був старший вік, порівняно з респондентками з ASCUS ($p < 0,05$) та контрольної групи ($p < 0,01$), превалювали жінки у незареєстрованому шлюбі

($p < 0,05$), відносились до неорганізованих верств населення ($p < 0,05$), мали короткий інтервал між віком менархе і віком статевого дебюту ($p < 0,05$), пацієнтки, які в анамнезі мали більшу кількість вагітностей, абортів та пологів ($p < 0,05$), запальних захворювань органів малого тазу ($p < 0,05$), інфекцій, що передаються статевим шляхом ($p < 0,05$), порушення менструального циклу ($p < 0,05$), інтенсивність табакопаління більше 10 цигарок на день ($p < 0,05$) і, в багатьох випадках, відсутність контрацепції ($p < 0,05$).

Збір анамнезу та вивчення скарг жінок усіх груп спостереження забезпечили ефективність клінічної діагностики, яка в свою чергу визначила доцільність проведення лабораторних досліджень в рамках теми дисертаційної роботи.

4.2. Характеристика основних біохімічних показників та факторів неспецифічної резистентності вагінального вмісту.

Не дивлячись на певну кількість досліджень, спрямованих на вивчення мікробіологічних особливостей функціонування екосистеми піхви, дані щодо біохімічного складу піхвового вмісту (ПВ) і функціональної активності епітелію піхви при трихомонадній інвазії та динаміки їх в період посттрихомонадної реконвалесценції у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ, взагалі відсутні. З цієї причини ми вважали за доцільне побудувати викладення матеріалу на принципах порівняння показників між здоровими жінками та пацієнтками з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ, хворими на генітоуринарний трихомоніаз. ПВ складається з мікроорганізмів, клітин епітелію і рідкої фази, яка в своєму складі має речовини, по кількості і якості яких можна судити про стан мікроекосистеми піхви в цілому.

Результати наших досліджень свідчать (табл. 4.2.1), що у здорових невагітних жінок ПВ являє собою слизову субстанцію кількісно помірну або слабко виражену, без запаху, що характеризує фізіологічну секреторну функцію генітального тракту.

Таблиця 4.2.1

Характеристика виділень зі статевих шляхів у обстежених пацієнток (абс., %)

| Кількісна і якісна характеристики виділень | I група (n=50) | | II група (n=118) | | III група (n=32) | | Контрольна група (n=50) | |
|--|----------------|------|------------------|--------|------------------|--------|-------------------------|----|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Рясні | 47 | 94** | 106 | 89,8** | 29 | 90,6** | 3 | 6 |
| Помірні | 3 | 6** | 12 | 10,2** | 3 | 9,4** | 47 | 94 |
| Пінисті | 39 | 78 | 95 | 80,5 | 26 | 81,3 | - | - |
| Слизові | 3 | 6** | 9 | 7,6** | 2 | 6,3** | 48 | 96 |
| Рідкі | 8 | 16** | 18 | 15,3** | 5 | 15,6** | 4 | 8 |
| Запах | 46 | 92** | 110 | 93,2** | 30 | 93,8** | 2 | 4 |
| Забарвлені | 37 | 74 | 94 | 79,7 | 26 | 81,3 | - | - |

Примітки: **- $p < 0,01$ - різниця достовірна відносно контрольної групи

У разі запальних і дисбіотичних процесів кількість виділень суттєво збільшується. Тому, очевидною є причина збільшення кількості та зміна характеру виділень при трихомонадній інвазії у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПІ, що можна пояснити наявністю запальної реакції з боку слизової оболонки піхви у відповідь на інвазію патогенних мікроорганізмів. За кількістю та характером виділень достовірних відмінностей між I, II та III групами жінок нами не відмічено ($p > 0,05$), проте має місце статистично значуща різниця за всіма параметрами з пацієнтками контрольної групи ($p < 0,01$).

У результаті проведених нами гравіметричних досліджень встановлено, що у жінок контрольної групи кількість виділень склала $1,29 \pm 0,07$ г/добу. У пацієнток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ при трихомонадній інвазії цей показник був достовірно вищим ($p < 0,01$) і склав $3,51 \pm 0,1$; $3,79 \pm 0,16$ та $3,82 \pm 0,19$ г/добу, відповідно до I, II та III груп спостереження (табл. 4.2.2).

Для жінок основних груп спостереження характерним є збільшення кількості та зміни якісного складу ПВ. Пацієнтки пред'являли скарги на пінисті, з неприємним гнилосним запахом виділення, забарвлені у жовтий колір. Формування гнилісного запаху при трихомоніазі, вочевидь, визначається фактором тканинної запальної деструкції власне продуктами метаболізму трихомонад і супутньої мікрофлори.

Таблиця 4.2.2

Біохімічні показники піхвового вмісту обстежених жінок (M±m)

| Показник | I група (n=50) | II група (n=118) | III група (n=32) | Контрольна група (n=50) |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|
| Маса піхвового вмісту (г/доб.) | 3,43±0,09* | 3,67±0,12* | 3,52±0,11* | 1,29±0,08 |
| pH (од.) | 4,96±0,08* | 4,82±0,07* | 5,01±0,12* | 3,99±0,04 |
| Амінний тест (од.) | 2,68±0,06** | 2,71±0,08** | 2,76±0,13** | 0,21±0,11 |
| Перекис водню (мкмоль/л) | 193,11±9,06 | 198,05±10,13 | 195,13±11,09 | 236,41±14,12 |
| Сечовина (ммоль/л) | 22,84±1,91 | 23,41±1,83 | 23,55±1,92 | 22,36±1,71 |
| Загальний білок (г/л) | 4,43±0,17** | 4,37±0,16** | 4,52±0,18** | 1,92±0,05 |
| Глюкоза (ммоль/л) | 4,34±0,51 | 4,15±0,33 | 4,36±0,52 | 4,25±0,61 |
| Холестерин (ммоль/л) | 6,63±0,22 | 6,55±0,34 | 6,91±0,78 | 6,75±0,72 |
| Тригліцериди (ммоль/л) | 5,39±0,25 | 5,81±0,42 | 5,73±0,36 | 5,42±0,21 |
| Залізо (мкмоль/л) | 205,53±11,32* | 212,65±12,21* | 203,71±13,15* | 390,19±31,18 |
| Мідь (мкмоль/л) | 16,27±4,08* | 16,12±4,17* | 15,96±4,12* | 27,01±5,09 |
| Магній (ммоль/л) | 0,41±0,02 | 0,39±0,04 | 0,42±0,05 | 0,35±0,03 |
| Цинк (ммоль/л) | 71,96±3,36 | 72,65±3,68 | 71,49±3,27 | 73,85±4,01 |
| Кальцій (ммоль/л) | 6,10±0,33* | 6,16±0,34* | 6,01±0,31* | 9,45±0,56 |
| Фосфати (ммоль/л) | 6,02±0,53 | 5,93±0,61 | 5,81±0,55 | 6,12±0,51 |

Примітки: **-p<0,01- різниця достовірна відносно контрольної групи;

*(p<0,05) - різниця достовірна відносно контрольної групи

Кислотність ПВ у пацієток основних груп була в 1,2 рази вищою, ніж у контрольній групі жінок (p<0,05), що свідчить про відносно олужнення середовища і пояснюється дезінтегруючою та епітеліотоксичною дією *Trichomonas vaginalis*, внаслідок чого відбувається порушення функціональної активності епітелія піхви і механізмів, відповідальних за регуляцію кислотності вагінального секрету. Окрім

того, *Trichomonas vaginalis* та симбіонтна їм анаеробна мікрофлора в процесі життєдіяльності виробляють і секретують у піхву біогенні аміни, наявність яких викликає суттєве підвищення рН піхвового вмісту, що створює оптимальні умови для подальшого розвитку патогенної мікрофлори.

Показник проведеного нами амінного тесту ПВ у здорових жінок склав $0,21 \pm 0,11$ од., в той час як у основних групах він був майже у 13 разів вищим до проведення курсу терапії ($p < 0,01$), що переконливо свідчить про ініціацію змішаного вагінозу у пацієнток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ та трихомонадною інвазією.

Вміст білка у ПВ пацієнток основних груп спостереження був у 2,3 рази вищим ($p < 0,01$), ніж у контрольній групі, що на нашу думку, пов'язано в першу чергу з лейкореєю, яка має місце у жінок з ектопією/інтраепітеліальною неоплазією шийки матки при супутньому запальному процесі.

Концентрація іонів міді у ПВ пацієнток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ та трихомонадною інвазією в 1,7 рази є нижчою, ніж у контрольній групі жінок ($p < 0,01$). Вірогідно, подібні низькі показники виникають внаслідок гіперколонізації піхви мікроорганізмами, які активно використовують мідь для забезпечення своїх метаболічних потреб.

Залізо є необхідним для більшості бактерій, особливо трихомонад і анаеробів, слугуючи для забезпечення пластичних і енергетичних процесів. У пацієнток основних груп спостереження концентрація іонів заліза у ПВ була в 1,9 рази нижчою ($p < 0,01$), ніж у здорових жінок. Зниження концентрації іонів заліза у ПВ основних груп пацієнток могло відбутись внаслідок підвищеного його споживання трихомонадами і гіперколонізованими анаеробними мікроорганізмами.

Концентрація іонів цинку, фосфору, магнію та осмотично активного метаболіту – сечовини, у ПВ основних груп пацієнток не відрізнялась від аналогічних показників жінок групи контролю ($p > 0,05$).

Рівень кальцію у пацієнток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ та трихомонадною інвазією був нижчим у 1,6 рази ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі

жінок, що вірогідно пов'язано з тим, що при олузненні біологічної рідини відбувається перехід його іонізованої форми в стан, зв'язаний з білковими макромолекулами. В свою чергу, зменшення вмісту кальцію у жінок основних груп спостереження в ПВ може призводити до дезінтеграції шарів епітеліальних клітин, що проявляється підвищеною десквамацією та порушенням функціональної активності піхвового епітелію в цілому.

Вміст глюкози, холестерину та тригліцеридів у ПВ пацієток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛІ та трихомонадною інвазією достовірно не відрізнявся від аналогічного показника здорових жінок ($p > 0,05$).

Згідно з отриманими нами даними, рівень лужної фосфатази у ПВ респонденток основних груп був вищим у 3,7 рази, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), в той же час не відрізняючись в основних групах між собою ($p > 0,05$) (табл 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Рівень активності ферментів у піхвовому вмісті обстежених жінок

| Показник | I група (n=50) | II група (n=118) | III група (n=32) | Контрольна група (n=50) |
|-------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| АлАТ (Од/л) | 39,34±3,79** | 43,07±4,16** | 38,41±3,28** | 4,45±0,89 |
| АсАТ (Од/л) | 446,29±82,17** | 435,31±89,13** | 441,48±91,04** | 68,15±12,54 |
| ГГТФ(Од/л) | 29,12±4,06 | 21,93±3,48 | 24,32±3,18 | 20,11±2,75 |
| Амілаза(Од/л) | 179,52±48,76* | 195,61±51,43* | 185,16±49,32* | 56,49±13,92 |
| ЛДГ (Од/л) | 771,29±99,85* | 756,63±101,30* | 762,03±102,58* | 142,23±21,35 |
| Лужна фосфа таза (Од/л) | 345,16±46,65* | 314,18±39,38* | 324,09±42,56* | 87,98±29,51 |
| Креатинфосфо кіназа (Од/л) | 41,66±2,27 | 304,79±12,15* | 299,92±13,37* | 28,44±8,12 |

Примітки: **-($p < 0,01$)-різниця достовірна відносно контрольної групи;
*($p < 0,05$) - різниця достовірна відносно контрольної групи

Рівень креатинфосфокінази був у 10,6 разів вищим в II і III групах, ніж у пацієток контрольної групи ($p < 0,01$). Вірогідно, що подібне збільшення активності даного ферменту пов'язано з супутніми глибокими ерозивними ураженнями шийки матки.

В той же час, активність γ -глутамілтрансферази (ГГТФ) не мала достовірних відмінностей між пацієтками з трихомонадною інвазією та жінками контрольної

групи ($p > 0,05$).

Активність АсАТ у ПВ пацієток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ та трихомонадною інвазією перевищувала показник жінок контрольної групи у 6,5 рази ($p < 0,01$). Активність АлАТ у хворих основних груп спостереження була в 9,1 рази вищою, ніж у пацієток групи контролю ($p < 0,01$). Підвищення активності цитозольних ферментів АсАТ і АлАТ у респонденток основних груп спостереження викликано активацією цитолітичних процесів і підвищенням рН піхвового вмісту, тобто створенням сприятливих умов для виходу ферменту з клітини в біологічну рідину.

Активність лактатдегідрогенази у жінок основних груп була вищою у 5,4 рази, ніж в контрольній групі спостереження ($p < 0,05$), що свідчить про гостре або хронічне пошкодження клітин, яке має місце у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ та трихомонадної інвазії.

Згідно з отриманими нами даними, активність кальцій-залежного ферменту α -амілази у пацієток основних груп спостереження була в 3,3 рази вищою, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Збільшення рівня α -амілази у ПВ можна пояснити наявністю запального процесу і, як наслідок, деструкцією тканин шийки матки і піхви в зв'язку з дією патогенних мікроорганізмів.

В якості інтегрального критерію стану епітелія піхви нами взято показник глікогену (табл.4.2.4).

Таблиця 4.2.4

Вміст глікогену в клітинах епітелія піхви обстежених жінок

| Показник | I група (n=50) | II група (n=118) | III група (n=32) | Контрольна група (n=50) |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| Вміст глікогену (Од.) | 2,36±0,02* | 2,52±0,03* | 2,49±0,02* | 2,71±0,04 |
| Глікоген-позитивні клітини (%) | 92,18±0,53 | 94,26±0,71 | 93,06±0,59 | 95,14±0,65 |

Примітки: *-($p < 0,05$)- різниця достовірна відносно контрольної групи

Так, вміст глікогену в поверхневому шарі клітин епітелія піхви здорових невагітних жінок складає 2,71±0,04 Од., тоді як у пацієток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ та трихомонадної інвазії цей показник на 90,4% є нижчим ($p < 0,05$).

Відсотковий вміст глікоген-позитивних клітин у піхвовому мазку достовірно не відрізнявся у жінок основних та контрольної груп ($p > 0,05$). Отже, у респонденток основних груп не відбулось суттєвого зниження інтенсивності реакції синтезу і накопичення глікогену в епітелії піхви.

При трихомонадній інвазії ураження епітеліальних шарів призводить до порушень функціональної активності плазматичних клітин, що продукують sIgA. Отримані нами дані свідчать (табл. 4.2.5), що у ПВ обстежених пацієнток контрольної групи рівень sIgA відповідав $62,5 \pm 11,2$ нг/мл. При дослідженні вмісту sIgA у пацієнток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ та трихомонадною інвазією встановлено, що значення даного показника знаходилось в достатньо широкому діапазоні — від 19,2 до 69,4 нг/мл. Однак, середні значення були меншими, ніж показники жінок контрольної групи в 1,7; 1,9 та 2 рази, відповідно до I, II і III основних груп спостереження ($p < 0,05$). У свою чергу, зниження рівня sIgA у ПВ може розглядатись як прогностичний показник розвитку трихомонадного та посттрихомонадного дисбактеріозу піхви.

Таблиця 4.2.5

Фактори неспецифічної резистентності піхвового вмісту обстежених жінок

| Показник | I група (n=50) | II група (n=118) | III група (n=32) | Контрольна група (n=50) |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| sIgA (нг/мл) | $31,6 \pm 10,3^*$ | $32,7 \pm 10,7^*$ | $36,9 \pm 11,4^*$ | $62,5 \pm 11,2$ |
| Перекис водню (мкмоль/л) | $213,42 \pm 17,98$ | $218,36 \pm 18,25$ | $202,18 \pm 17,12$ | $231,91 \pm 19,16$ |

Примітки: *-($p < 0,05$)-різниця достовірна відносно контрольної групи

Згідно з отриманими нами даними, рівень перекису водню у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ у разі трихомонадної інвазії достовірно не відрізнявся від показників жінок контрольної групи ($p > 0,05$). Можна припустити, що розвиток гострого процесу у пацієнток основних груп не здатен у короткий після інфікування проміжок часу (у разі наших спостережень, до початку терапії трихомоніазу – від 1,5 до 18 тижнів) суттєво порушити пул продукуючих перекис водню ацидофільних лактобактерій. Проте, руйнування епітеліальних шарів і

модифікація біохімічного складу піхвового вмісту здатні модифікувати мікробіологічний спектр.

Таким чином, результати гравіметричних досліджень виявили збільшення кількості виділень зі статевих шляхів в 2,6 рази та їх патологічний характер у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ та генітоуринарного трихомоніазу ($p < 0,01$) внаслідок тканинної деструкції слизової піхви під впливом вагінальних патогенів. Кислотність піхвового вмісту була вищою в 1,2 рази ($p < 0,05$), показник амінного тесту в 13 разів ($p < 0,01$), концентрація білка в 2,3 рази ($p < 0,05$), ніж у здорових жінок, що свідчить про наявність запального процесу і розвиток трихомонадного дисбіозу піхви та не залежить від ступеня ураження шийки матки ($p > 0,05$). Аналіз мінерального обміну ПВ у респонденток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ у разі трихомонадної інвазії визначив зниження концентрації іонів міді в 1,7 рази ($p < 0,05$), заліза в 1,9 рази ($p < 0,05$), кальцію в 1,6 рази ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі жінок, що пов'язано з гіперколонізацією анаеробними мікроорганізмами та забезпеченням пластичних та енергетичних потреб *Trichomonas vaginalis*. При оцінці активності ферментів виявлено зростання рівня лужної фосфатази в 3,7 рази ($p < 0,05$), креатинфосфокінази - у 10,6 разів ($p < 0,01$), АсАТ у 6,5 рази ($p < 0,01$), АлАТ у 9,1 рази ($p < 0,01$), лактатдегідрогенази у 5,4 рази ($p < 0,01$), α -амілази в 3,3 рази ($p < 0,05$) в основних групах пацієнток порівняно з показниками здорових жінок, що пов'язано з ерозивними ураженнями шийки матки, викликаними активацією цитолітичних процесів і підвищенням рН піхвового вмісту у разі запального пошкодження клітин. При дослідженні неспецифічної резистентності у пацієнток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ та трихомоніазу встановлено зниження середнього значення вмісту sIgA, що викликано порушенням функціональної активності плазматичних клітин.

Отже, у результаті проведених нами досліджень встановлено, що у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ та генітоуринарним трихомоніазом мають місце суттєві порушення біохімічних показників та неспецифічної резистентності піхвового вмісту, що свідчить про патологію основних видів клітинного метаболізму. Зміни у складі піхвового вмісту визначають відповідні особливості

функціональної активності епітелію піхви і складу вагінального біотопу. Дисбіоз піхви, в свою чергу, є підґрунтям до розвитку персистенції ВПЛ з тенденцією до формування тяжких форм інтраепітеліальних неоплазій та раку шийки матки.

4.3. Характеристика мікробного пейзажу піхви.

Сталість мікроекосистеми піхви багато в чому залежить від присутності резидентних мікроорганізмів. У разі інфікування середовища піхви специфічними мікроорганізмами, а також наявності умов для формування інфекційного процесу розвивається специфічна запальна реакція. З цих позицій дослідження стану мікробіологічної спільноти піхви жінок з ASCUS, LSIL та HSIL шийки матки на тлі ПВІ при трихомонадній інвазії і після проведеної раціональної етіотропної терапії трихомоніазу має велику актуальність.

Результати мікроскопії нативного препарату ПВ жінок з ASCUS, LSIL та HSIL шийки матки на тлі ВПЛ у разі трихомонадної інвазії при мікроскопічному дослідженні вказують на виражені ознаки запалення. При збільшенні у 400 разів кількість лейкоцитів складала 50-70-100 і більше в полі зору. Лейкоцитарні конгломерати часто формувались навколо трихомонад, у цьому випадку для них була характерною маятникоподібна рухливість. У препаратах визначали ознаки цитоліза, а саме наявність вільно лежачих клітинних ядер, клітинний детрит.

При трихомонадній інвазії патогномонічним є виявлення в нативному мазку живих трихомонад. Встановлено, що в ряді випадків мало місце прогресивно поступальне переміщення. Проте, зустрічались форми для яких є характерними слабо помітні коливальні рухи. Нами встановлено, що у 38 (76%) пацієнток I групи, 87 (73,7%) – II та 25 (78,1%) III групи мали місце прогресивно рухливі форми для яких характерним був діапазон рН піхвового вмісту 4,8 і вище. Практично в усіх пацієнток зі слабкорухливими трихомонадами (24%, 26,3% та 21,9%, відповідно I, II та III груп) вони були виявлені при вищих за норму значеннях кислотності ПВ.

Для більш детальної оцінки стану мікрофлори і епітеліальних клітин проводилась мікроскопія фіксованих забарвлених піхвових мазків. При світовій

мікроскопії в усіх жінок з трихомонадною інвазією визначались характерні ознаки запалення, які проявлялись помірною і вираженою лейкореєю (50-100 і більше лейкоцитів у полі зору) і характерними цитолітичними реакціями у вигляді вакуолізованої цитоплазми клітин епітелія, вільнолежачих ядер і фрагментів клітинних мембран.

Мікробіоценоз був представлений грампозитивними паличками, а також грамваріабельною кокко-бацилярною мікрофлорою з характерним превалюванням відповідно типу мазка (табл. 4.3.1).

Таблиця 4.3.1

Склад мікрофлори піхви у обстежених пацієнток

| | Контрольна група (n=50) | I група (n=50) | II група (n=118) | III група (n=32) |
|----------------------------|-------------------------|----------------|------------------|------------------|
| <i>Lactobacillus</i> sp. | 10^6-10^8 | $10^3 - 10^5$ | $10^4 - 10^5$ | $10^3 - 10^5$ |
| <i>Staphilococcus</i> sp. | $10^4- 10^5$ | $10^3 -10^4$ | $10^3 -10^4$ | $10^2 -10^4$ |
| <i>Corinebacterium</i> sp. | 10^4-15^5 | $10^4 - 10^5$ | $10^3 - 10^4$ | $10^3 - 10^4$ |
| <i>Streptococcus</i> sp. | 10^3-10^5 | $10^3 - 10^4$ | $10^2 - 10^4$ | $10^3 - 10^4$ |
| <i>Enterobacterium</i> sp. | - | $10^2 - 10^4$ | $10^3 - 10^4$ | $10^4 - 10^5$ |

Результати культуральних досліджень ПВ жінок з ASCUS, LSIL та HSIL шийки матки на тлі ВПЛ у разі трихомонадної інвазії свідчать про тенденцію до зниження концентрації ацидофільної мікрофлори. Аеробні умови не дозволили визначити анаеробний мікробіологічний пейзаж, проте результати мікроскопії доводять, що при трихомонадній інвазії створюються умови для гіперколонізації піхви коккобацилярною анаеробною мікрофлорою. Ушкодження пулу ацидофільних мікроорганізмів пов'язано зі зменшенням концентрації лактобактерій, здатних продукувати перекис водню.

Поряд з іншими обстеженнями жінкам основних та контрольної груп проводилось дослідження на умовно-патогенну мікрофлору: анаеробні мікроорганізми, мікоплазми та уреоплазми, а також гриби в цервіковагінальному біотопі (табл. 4.3.2). *Mycoplasma genitalium* діагностована у жінок I, II та III груп

спостереження у 3 (6%), 9 (7,6%) та 3 (9,4%) випадках, проте особливостей інфікування даним збудником при порівнянні між основними групами не було виявлено ($p>0,05$). В той же час, у контрольній групі жінок не виявлено *Mycoplasma genitalium* в жодному випадку.

Таблиця 4.3.2

Умовно-патогенна мікрофлора статевих шляхів
обстежених пацієнток (абс., %)

| Інфекти | І група (n=50) | | ІІ група (n=118) | | ІІІ група (n=32) | | Контрольна група(n=50) | |
|---|-------------------|------|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------------------|---|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> | 3 | 6 | 9 | 7,6 | 3 | 9,4 | - | - |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | 8 | 16** | 6 | 5,1* | 1 | 3,1 | 1 | 2 |
| <i>Ureaplasma spp.</i> | 14 | 28** | 33 | 27,9** | 9 | 28,1** | 1 | 2 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 7 | 14* | 12 | 10,2* | 4 | 12,5* | 2 | 4 |
| <i>Candida spp.</i> | 4 | 8* | 3 | 2,5 | 1 | 3,1 | 1 | 2 |
| Асоціації представлених мікроорганізмів | 13 | 26** | 21 | 17,8** | 6 | 18,8** | 1 | 2 |

Примітки: * - $p<0,05$ -різниця достовірна відносно контрольної групи

** - $p<0,01$ -різниця достовірна відносно контрольної групи

При порівняльному аналізі умовно-патогенної мікрофлори у пацієнток трьох груп нами виявлено певні особливості: серед хворих з ASCUS *Mycoplasma hominis* виявлялась в 3,1 та 5,2 рази частіше, ніж у жінок з LSIL і HSIL ($p<0,05$). *Gardnerella vaginalis* виявлялась частіше в 1,4 і 1,1 рази у жінок І групи, ніж ІІ і ІІІ груп, що не мало статистично значимої різниці ($p>0,05$). Частіше за все в усіх групах виявлялась *Ureaplasma spp.*: у 14 (28%) пацієнток І групи, у 33 (27,9%) – ІІ та у 9 (28,1%) – ІІІ групи ($p>0,05$) на відміну від контрольної групи пацієнток, де мав місце один випадок діагностування *Ureaplasma spp.* ($p<0,01$). *Candida spp.* зустрічалась у поодиноких випадках у обстежених пацієнток, в тому числі і контрольної групи жінок, окрім І групи респонденток, де даний показник склав 4 (8%), що не мало статистично значущої різниці ($p>0,05$).

Таким чином, при порівнянні концентрації умовно-патогенної мікрофлори у обстежених пацієнток основних груп не визначено статистично значущих

відмінностей ($p > 0,05$), окрім *Mycoplasma hominis* і *Candida spp.*, що значно частіше діагностувалась у хворих з ASCUS на відміну від респонденток з LSIL і HSIL на тлі ВПЛ та генітоуринарного трихомоніазу ($p < 0,05$).

Необхідно відмітити, що при кількісному визначенні *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma spp.* у більшості обстежених жінок визначались концентрації $< 10^4$ КУО/мл, лише в поодиноких випадках у кожній групі спостереження виявлено значущу концентрацію *Ureaplasma spp.* $> 10^4$ КУО/мл. *Mycoplasma hominis* виявлялась у 3 -х жінок II групи в концентрації $> 10^4$ КУО/мл, на відміну від I та III груп, у яких клінічно значуща концентрація не визначалась в жодному випадку. Значуща концентрація *Gardnerella vaginalis* $> 10^4$ КУО/мл в I, II і III групах виявлена в 2-х, 5-и і 3-х пацієнток при відсутності критеріїв Амсела.

Окрім моноінфікування умовно-патогенною мікрофлорою у пацієнток обстежених груп мала місце асоціація мікроорганізмів. Так, в I основній групі у 13 (26%) випадках виявлено асоціацію умовно-патогенних мікроорганізмів, в II основній групі - у 21 (17,8%) пацієнтки, в III – у 6 (18,8%). При порівняльному аналізі асоціації мікроорганізмів в трьох основних групах не отримано статистично значимої різниці ($p > 0,05$). В той же час, асоціація умовно-патогенних мікроорганізмів мала місце частіше в 13 разів, у 8,9 рази та у 9,4 рази у хворих з ASCUS, LSIL та HSIL, ніж у контрольній групі жінок ($p < 0,05$).

4.4. Результати ВПЛ-генотипування.

Усіх пацієнток обстежено методом ПЛР, з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ПЛР, в режимі Real time для диференційованого виявлення 19 високоонкогенних типів ДНК ВПЛ 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82 у зразках шийки матки. Враховуючи можливість поєднання декількох типів ВПЛ, частота інфікування визначалась у випадках в кожній групі.

Найбільш розповсюдженими типами ВПЛ в 3-х основних групах був ВПЛ високого онкогенного ризику 16 типу, що мав місце у 12 (14,6%), 50 (24%) і 17 (25,8%) жінок, відповідно до I, II і III груп спостереження (табл. 4.4.1).

Таблиця 4.4.1

Результати ВПЛ-генотипування обстежених пацієток (абс, %)

| Тип ВПЛ | І група (n=50, випадків - 82) | | 2 група (n=118, випадків - 208) | | 3 група (n=32, випадків - 66) | |
|---------|-------------------------------|------|---------------------------------|-------|-------------------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 16 | 12 | 14,6 | 50 | 24,0* | 17 | 25,8* |
| 18 | 6 | 7,3 | 24 | 11,5* | 9 | 13,6* |
| 26 | 4 | 4,9 | 3 | 1,4* | 1 | 1,5* |
| 31 | 2 | 2,4 | 19 | 9,1** | 4 | 6,1** |
| 33 | 2 | 2,4 | 12 | 5,8* | 4 | 6,1** |
| 35 | 3 | 3,7 | 9 | 4,3 | 2 | 3,0 |
| 39 | 4 | 4,9 | 10 | 4,8 | 3 | 4,5 |
| 45 | 2 | 2,4 | 5 | 2,4 | 3 | 4,5* |
| 51 | 8 | 9,8 | 11 | 5,3* | 3 | 4,5* |
| 52 | 4 | 4,9 | 8 | 3,8 | 3 | 4,5 |
| 53 | 5 | 6,1 | 5 | 2,4* | 2 | 3,0* |
| 56 | 9 | 11,0 | 7 | 3,4** | 2 | 3,0** |
| 58 | 3 | 3,7 | 16 | 7,7* | 4 | 6,1* |
| 59 | 3 | 3,7 | 4 | 1,9* | 2 | 3,0 |
| 66 | 5 | 6,1 | 8 | 3,8* | 2 | 3,0* |
| 68 | 3 | 3,7 | 2 | 1,0* | 1 | 1,5* |
| 69 | 3 | 3,7 | 6 | 2,9 | 1 | 1,5* |
| 73 | 2 | 2,4 | 5 | 2,4 | 2 | 3,0 |
| 82 | 2 | 2,4 | 4 | 1,9 | 1 | 1,5* |

Примітки: ** (p<0,01)-різниця достовірна відносно І групи;
*(p<0,05) – різниця достовірна відносно І групи

Іншими розповсюдженими типами в І групі були ВПЛ високого онкогенного ризику 51 типу - у 8 (9,8%) та ВПЛ 18 типу - у 6 (7,3%) випадках, потенційно високого ризику ВПЛ 53 та ВПЛ 66 у 5 (6,1%) випадків, а також ВПЛ 56 - потенційно низького онкогенного ризику - у 9 (11%) випадках.

У II основній групі розповсюдженими типами високого онкогенного ризику були ВПЛ 18 – у 24 (11,5%), ВПЛ 31 – у 19 (9,1%), ВПЛ 58 – у 16 (7,7%), ВПЛ 33 - у 12 (5,8%), ВПЛ 51 – у 11 (5,3%) випадків.

У пацієток III основної групи, окрім ВПЛ 16 типу, частіше зустрічались ВПЛ 18 – у 9 (13,6%), ВПЛ 31, ВПЛ 33, ВПЛ 58 – у 4 (6,1%), ВПЛ 45 і ВПЛ 51 – у 3 (4,5%) випадках. При порівнянні особливостей генотипування в основних групах

встановлено наступну статистично значущу різницю: ВПЛ 16 в II та III основних групах зустрічався в 1,6 та 1,8 рази частіше, ніж у I ($p < 0,05$). ВПЛ 18 також частіше у 1,6 та 1,9 рази мав місце у жінок II та III груп, порівняно з пацієнтками I групи ($p < 0,05$). Необхідно відмітити, що ВПЛ 31 зустрічався частіше в 3,8 ($p < 0,01$) та 2,5 рази ($p < 0,05$), ВПЛ 33 - частіше в 2,4 та 2,5 рази ($p < 0,05$), ВПЛ 58 частіше в 2,1 та в 1,6 рази ($p < 0,05$) у пацієнток II та III груп порівняно з частотою випадків у I групі жінок. У респонденток III групи частіше в 1,9 рази виявлено ВПЛ 45, ніж в I і II групах спостереження ($p < 0,05$).

В той же час, у I основній групі частіше в 3,5 рази, ніж у II і III-й групах зустрічався ВПЛ 26; ВПЛ 51- в 1,8 та 2,2 рази, ВПЛ 53- в 2,5 і 2 рази, ВПЛ 56 - в 3,7 і 3,2 рази, ВПЛ 66 - в 2,5 і 2 рази; ВПЛ 68 - в 3,7 і 2,5 рази; ВПЛ 69 - в 1,3 і 2,5 рази частіше, ніж у II і III групі пацієнток ($p < 0,05$).

При порівнянні особливостей генотипування в залежності від важкості передраку у пацієнток II і III груп мали місце наступні особливості: ВПЛ 16, ВПЛ 18 частіше зустрічався при LSIL ($p < 0,05$) і HSIL ($p < 0,05$), ВПЛ 31, ВПЛ 33 також частіше був асоційованим з LSIL ($p < 0,01$) та HSIL ($p < 0,01$); ВПЛ 58 у разі LSIL ($p < 0,05$) і HSIL ($p < 0,05$). Порівняльний аналіз даних при LSIL і HSIL та ASCUS дозволив встановити відсутність різниці між ними за типами ВПЛ 35, ВПЛ 39, ВПЛ 52, ВПЛ 59, ВПЛ 73 та ВПЛ 82 типів ($p > 0,05$).

Проведений аналіз кількості генотипів ВПЛ свідчить, що в I основній групі діагностовано 82 випадки на 50 жінок, в II – 208 випадків на 118 пацієнток, в III – 66 випадків на 32 респондентки, частка яких складає 1,6; 1,8 та 2,1, відповідно до груп спостереження, що вказує на одночасне виявлення декількох генотипів та тенденцію до множинного інфікування у обстежених жінок, що зростає у міру важкості ураження шийки матки та найбільше виражена у разі HSIL. При визначенні кількості генотипів ВПЛ за підгрупами до проведення терапії нами встановлено, що в IA підгрупі мало місце 54 випадки на 33 жінки, в IB – 28 на 17 пацієнток; в IIA підгрупі – 135 на 77 жінок, в IIB – 73 на 41 пацієнтку, в IIIA підгрупі – 47 випадків на 23 жінки, в IIIB – 19 на 9 пацієнток. До проведення терапії підгрупи були рандомними щодо кількості випадків на чисельність жінок в межах групи.

При кількісному аналізі моно- і множинної ВПЛ-інфекції пацієнток основних груп встановлено, що один тип ВПЛ у разі ASCUS зустрічався в 36 (72%) жінок, два типи – у 12 (24%), три типи – у 2 (4%) пацієнток. Поєднання більше трьох типів не мала жодна респондентка I групи (табл. 4.4.2).

Таблиця 4.4.2

Кількісна характеристика типів ВПЛ у обстежених пацієнток (абс., %)

| Кількість типів ВПЛ | I група (n=50) | | II група (n=118) | | III група (n=32) | |
|---------------------|-------------------|----|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 1 тип | 36 | 72 | 61 | 51,7* | 11 | 34,4** |
| 2 типа | 12 | 24 | 38 | 32,2* | 13 | 40,6** |
| 3 типа | 2 | 4 | 12 | 10,2** | 5 | 15,6** |
| ≥4 типів | - | - | 7 | 5,9 | 3 | 9,4 |

Примітки: ** (p<0,01)-різниця достовірна відносно I групи;

*(p<0,05) – різниця достовірна відносно I групи

Аналіз варіантів поєднання типів ВПЛ у пацієнток з ASCUS, LSIL і HSIL, асоційованих з ВПЛ, виявив, що у II групі пацієнток, з LSIL, один тип ВПЛ зустрічався в 1,4 рази рідше, два типи - у 1,3 рази частіше, три типи - у 2,6 рази частіше, ніж у жінок I групи (p<0,05). Поєднання чотирьох і більше типів мало місце у 7 (5,9%) пацієнток. У III групі жінок, з HSIL, один тип ВПЛ зустрічався лише у 34,4%, що в 1,5 рази рідше, ніж у разі LSIL та у 2,1 рази рідше, ніж у жінок з ASCUS (p<0,05). Два типи ВПЛ зустрічались частіше в 1,3 рази, ніж у випадку LSIL та у 1,7 рази частіше, ніж у пацієнток з ASCUS (p<0,05). Три типи мали місце у респонденток з HSIL у 1,5 рази частіше, ніж у разі LSIL (p<0,05) та у 3,9 разів частіше, ніж у жінок з ASCUS (p<0,01). Чотири і більше типів мали 3 (9,4%) жінки, що виявилось в 1,6 рази частішим, ніж у II групі спостереження (p<0,05). Отже, при порівнянні частоти моно- і множинної ВПЛ-інфекції встановлено превалювання моно-інфекції у пацієнток з ASCUS і LSIL, на відміну від жінок з HSIL (p<0,05), де достовірно частіше мало місце множинне інфікування ВПЛ.

Вірусне навантаження менше 3,5 Lg на 10⁵ клітин інтерпретувалось як клінічно малозначуще, від 3,5 до 6,5 Lg на 10⁵ – клінічно значуще, вище 6,5 Lg на 10⁵ – поріг прогресії. При аналізі розподілу рівня вірусного навантаження ВПЛ

пацієнок з ASCUS, LSIL та HSIL виявлено, що вірусне навантаження нижче порогу клінічного значення в I групі зустрічалось у 50 (61%) випадках, в II групі – в 77 (37%), в III групі - в 12 (18,2%) випадках (табл. 4.4.3).

Таблиця 4.4.3

Розподіл рівня вірусного навантаження ВПЛ у обстежених жінок (абс., %)

| Вірусне навантаження (Lg на 100 тис. клітин) | I група (n=50, випадків -82) | | II група (n=118, випадків-208) | | III група (n=32, випадків-66) | |
|--|---------------------------------|----|-----------------------------------|-------|----------------------------------|--------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Активність до 3,5Lg | 50 | 61 | 77 | 37* | 12 | 18,2** |
| Активність 3,5Lg -6,5Lg | 23 | 28 | 94 | 45,2* | 31 | 47* |
| Активність більше 6,5Lg | 9 | 11 | 37 | 17,8* | 23 | 34,8** |

Примітки: ** (p<0,01)-різниця достовірна відносно I групи;

*(p<0,05) – різниця достовірна відносно I групи

Клінічно значуще вірусне навантаження мало місце у 23 (28%) випадках жінок I групи, у 94 (45,2%) випадках II групи, у 31(47%) – III групи. Вірусне навантаження вище порогу клінічної значущості (вище порогу прогресії) відмічено в 9 (11%) випадках в I групі, в 37 (17,8%) випадках у жінок II та у 23 (34,8%) випадках у III групі пацієнок. При порівнянні вірусного навантаження респонденток трьох основних груп встановлено, що різниця між всіма показниками є статистично достовірною. Так, у 61% пацієнок I групи превалювало вірусне навантаження нижче порогу клінічного значення, що мало місце у 1,6 разів частіше, ніж кількість випадків у жінок II групи (p<0,05) і в 3,4 рази частіше, ніж у пацієнок III групи (p<0,01). Між жінками з передраковими станами шийки матки нами також отримано достовірні розбіжності. Так, у хворих з LSIL вірусне навантаження нижче порогу клінічного значення мало місце в 2 рази частіше, ніж у разі HSIL (p<0,05). Результати комплексного генотипування ДНК 19 високоонкогенних типів ВПЛ визначено методом REAL TIME, що умовно відображають кількість копій вірусів на 1000 епітеліальних клітин (табл. 4.4.4).

Таблиця 4.4.4

Вірусне навантаження ВПЛ до проведення терапії (абс.)

| Типи виявлених вірусів | Активність до 3,5Lg | | | Активність 3,5Lg-6,5Lg | | | Активність більше 6,5Lg | | |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|
| | I група (n=50) | II група (n=118) | III група (n=32) | I група (n=50) | II група (n=118) | III група (n=32) | I група (n=50) | II група (n=118) | III група (n=32) |
| 16 | 7 | 24 | 8 | 3 | 18 | 4 | 2 | 8 | 5 |
| 18 | 4 | 11 | 2 | 2 | 8 | 4 | 0 | 5 | 3 |
| 26 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 31 | 1 | 7 | 0 | 1 | 9 | 3 | 0 | 3 | 1 |
| 33 | 2 | 2 | 0 | 0 | 8 | 3 | 0 | 2 | 1 |
| 35 | 2 | 3 | 0 | 1 | 5 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 39 | 2 | 3 | 0 | 1 | 4 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| 45 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 51 | 5 | 4 | 0 | 2 | 5 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| 52 | 3 | 2 | 0 | 1 | 4 | 2 | 0 | 2 | 1 |
| 53 | 3 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| 56 | 4 | 3 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| 58 | 2 | 4 | 1 | 1 | 8 | 2 | 0 | 4 | 1 |
| 59 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 66 | 4 | 2 | 0 | 1 | 5 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 68 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 69 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 73 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 82 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 |

Нами встановлено, що у жінок трьох груп спостереження до проведення терапії мала місце пряма пропорційна залежність між ступенем важкості інтраепітеліального ураження шийки матки, кількістю наявних високоонкогенних типів ВПЛ і вірусним навантаженням. Клінічно значуще вірусне навантаження в 1,7 рази частіше мало місце у жінок з LSIL та HSIL, ніж з ASCUS ($p < 0,05$). В той же час, нами не відмічено різниці даного показника між пацієнтками з LSIL і HSIL ($p > 0,05$). Порівняльний аналіз даних в залежності від важкості ураження шийки матки дозволив встановити відсутність різниці між групами пацієнок з LSIL і HSIL за рівнем вірусного навантаження 3,5Lg-6,5Lg ($p > 0,05$). Вірусне

навантаження вище порогу прогресії (більше 6,5Lg) діагностовано в 1,6 разів частіше у жінок з LSIL, ніж з ASCUS ($p < 0,05$), в 3,2 рази частіше у хворих з HSIL, ніж з ASCUS ($p < 0,05$) та у 2 рази частіше у респонденток з HSIL, ніж з LSIL ($p < 0,05$).

Таким чином, за результатами генотипування ВПЛ, визначенню кількості випадків множинного інфікування ВПЛ, активності вірусного навантаження ВПЛ, виявлено достовірну різницю у пацієнток з ASCUS, LSIL і HSIL, яка вказує на збільшення кількості випадків інфікування, в тому числі високоонкогенними типами ВПЛ, випадків множинного інфікування та рівня активності вірусного навантаження, що прямо пропорційно залежить від важкості ураження шийки матки.

4.5. Результати кольпоскопічного дослідження.

При аналізі кольпоскопічних ознак у пацієнток I групи зона трансформації 1 типу виявлялась у 64% випадків, 2 типу – в 32% і зона трансформації 3 типу – в 4% (табл.4.5.1). У жінок II групи зона трансформації 1 типу визначалась в 55,1% випадків, 2 типу - в 19,5%, 3 типу спостерігалась в 25,4% випадків. У хворих III групи спостереження зону трансформації 1 типу візуалізували в 31,3% випадків, 2 типу – в 21,9%, 3 типу – в 46,9% випадків.

При порівняльному аналізі показників кольпоскопічної картини пацієнток трьох груп, зона трансформації 2 типу, частіше в 1,6 рази та 1,5 рази спостерігалась у жінок I групи, ніж у жінок II та III груп спостереження ($p < 0,05$), тоді як зона трансформації 3 типу частіше в 6,4 рази та 11,7 рази зустрічалась у пацієнток II і III груп, ніж у хворих I групи ($p < 0,01$). У разі виявлення зони трансформації 1 типу статистично достовірних відмінностей між пацієнтками I і II груп не виявлено, проте у жінок III групи даний показник був у 2 рази та 1,8 рази меншим, ніж у I та II групі жінок ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5.1

Характеристика кольпоскопічних картин у обстежених пацієнток

| Кольпоскопічна ознака | | І група (n=50) | | ІІ група (n=118) | | ІІІ група (n=32) | |
|---|--------------------------------|-------------------|----|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | | абс. | % | абс. | % | абс | % |
| Зона трансформації 1 типу | | 32 | 64 | 65 | 55,1 | 10 | 31,3* |
| Зона трансформації 2 типу | | 16 | 32 | 23 | 19,5* | 7 | 21,9* |
| Зона трансформації 3 типу | | 2 | 4 | 30 | 25,4** | 15 | 46,9** |
| Аномальні кольпоскопічні ознаки 1 ступеня | Тонкий АБЕ | 3 | 6 | 34 | 28,8** | 11 | 34,4** |
| | Нижня мозаїка | 2 | 4 | 17 | 14,4** | 6 | 18,8** |
| | Нижня пунктація | 2 | 4 | 5 | 4,2 | 2 | 6,3 |
| Аномальні кольпоскопічні ознаки 2 ступеня | Щільний АБЕ | 0 | 0 | 19 | 16,1** | 6 | 18,8** |
| | Груба мозаїка | 0 | 0 | 9 | 7,6** | 3 | 9,4** |
| | Груба пунктація | 0 | 0 | 7 | 5,9** | 3 | 9,4** |
| Неспецифічні ознаки | Йод- негативний епітелій | 1 | 2 | 27 | 22,9** | 9 | 28,1** |
| Ознаки підозрілі на інвазивну карциному | Атипові судици | 0 | 0 | 6 | 5,1** | 2 | 6,3** |
| Поєднання ознак АКК | | 2 | 4 | 28 | 23,7** | 8 | 25** |
| Ознаки запалення | | 45 | 90 | 102 | 86,4 | 29 | 90,6 |
| Наслідки раніше проведеного лікування | | 0 | 0 | 12 | 10,2** | 5 | 15,6** |

Примітки: ** (p<0,01)-різниця достовірна відносно І групи;

*(p<0,05) – різниця достовірна відносно І групи

Аномальні кольпоскопічні картини (АКК) містять різноманітні ознаки, підозрілі в плані інтраепітеліальної неоплазії. Наявність аномальних кольпоскопічних ознак, що є характерними для 1 ступеня АКК зареєстровано у 14% обстежених пацієнток І, у 47,4% - ІІ та у 59,5% - ІІІ групи. АКК 2 ступеня діагностовано у 29,6% жінок ІІ і у 37,6% - ІІІ групи. Окрім того, поєднання ознак АКК у пацієнток трьох груп, зустрічалось в 4%, 23,7% і 25%, відповідно до І, ІІ і ІІІ груп спостереження.

Ацетобілий (АБЕ) (оцетово-білий) епітелій з'являється під дією оцетової кислоти і виявляє епітелій з деякими порушеннями в структурі клітин (змінена структура ядер, зміна ядерно-цитоплазматичних відношень і т.д.). Ступінь побіління (ніжний АБЕ і щільний АБЕ) корелює з важкістю ураження (рис.4.5.1).

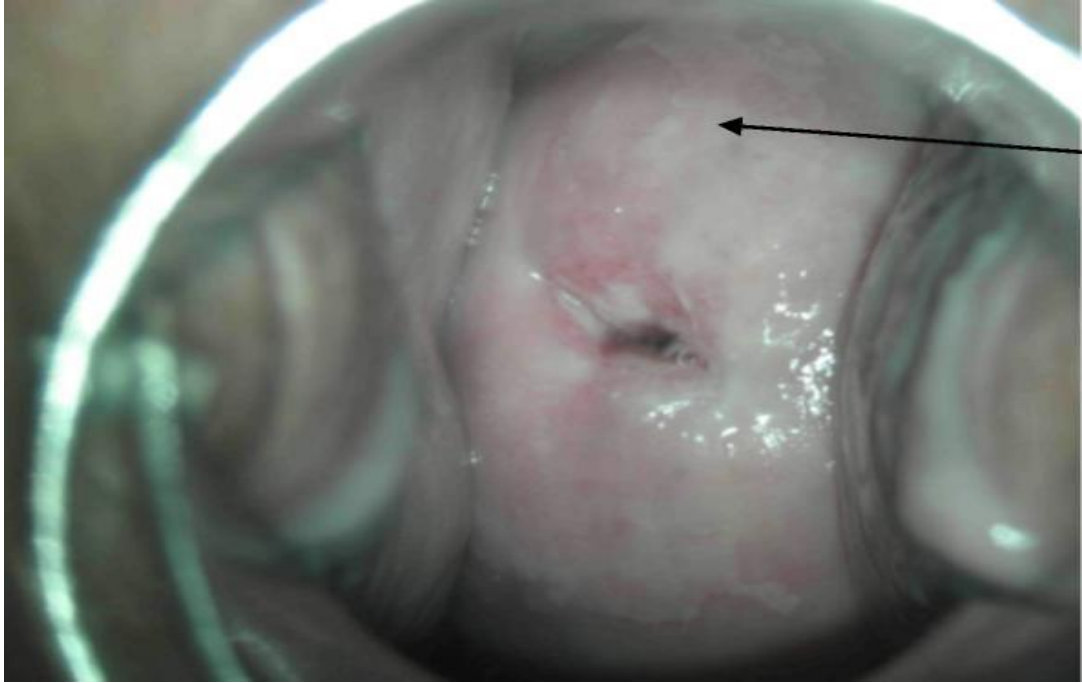


Рис. 4.5.1. Кольпофотограма пацієнтки з LSIL, тонкий ацетобілий епітелій (збільшення X 6,5/30d)

У пацієнок I групи тонкий АБЕ виявлявся в 3 (6%) випадках проти 34 (28,8%) у II та 11 (34,4%) у III групі ($p < 0,01$). Щільний АБЕ візуалізувався в 19 (16,1%) і 6 (18,8%) жінок з LSIL і HSIL, відповідно до II і III груп спостереження (рис. 4.5.2).

Пунктація (П) (крапчастість) являє собою один із проявів атипової васкуляризації і кольпоскопічно проявляється численними червоними крапками. Картина ніжної П (малі крапки) частіше відповідає легкому ступеню ураження. Груба П (великі, рельєфні, нерівномірно розташовані) вказують на виражений ступінь ураження. Ніжна П в I, II і III групах зустрічалась з однаковою частотою ($p > 0,05$). Груба П спостерігалась у 7 (5,9%) і 3 (9,4%) хворих II і III груп, в I групі груба П не виявлялась.

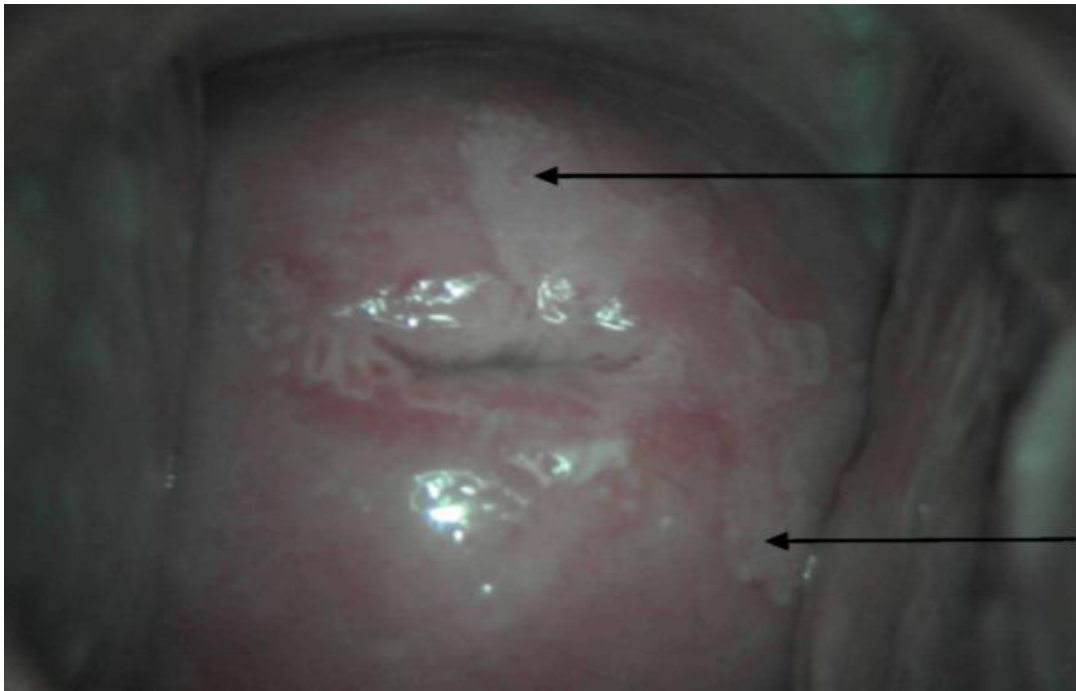


Рис. 4.5.2. Кольпофотограма пацієнтки з LSIL, щільний ацетобілий епітелій, ніжна мозаїка (збільшення X 6,5/30d)

Мозаїка (М) кольпоскопічно проявляється наявністю ділянок слизової оболонки, розділених на сегменти різної форми, розмежованими лініями червоного кольору (морфологічно в основі картини лежить наявність розгалужених в епітелії стромальних папул з судинами всередині). Ніжна М носить доброякісний характер, тоді як груба М є підозрілою на інтраепітеліальне ураження. Ніжна М спостерігалась у 17 (14,4%) та в 6 (18,8%) жінок із II і III груп, що було в 3,6 та 4,7 рази частіше, ніж у пацієнток I групи ($p < 0,01$). Груба М виявлялась в 9 (7,6%) та 3 (9,4%) випадках у пацієнток II та III груп, в той же час, у жінок I групи груба М не візуалізувалась (рис. 4.5.3).

Судинна атипія проявляється наявністю хаотично розташованих, неанастомозуючих судин незвичної форми, які можуть бути достатньо сильно звивистими, мати форму петель або ком. Атипові судини (АС) є підозрілою ознакою малігнізації. АС при кольпоскопії виявлялись лише у пацієнток з інтраепітеліальною неоплазією шийки матки, а саме – у 6 (5,1%) II групи та 2 (6,3%) III групи.

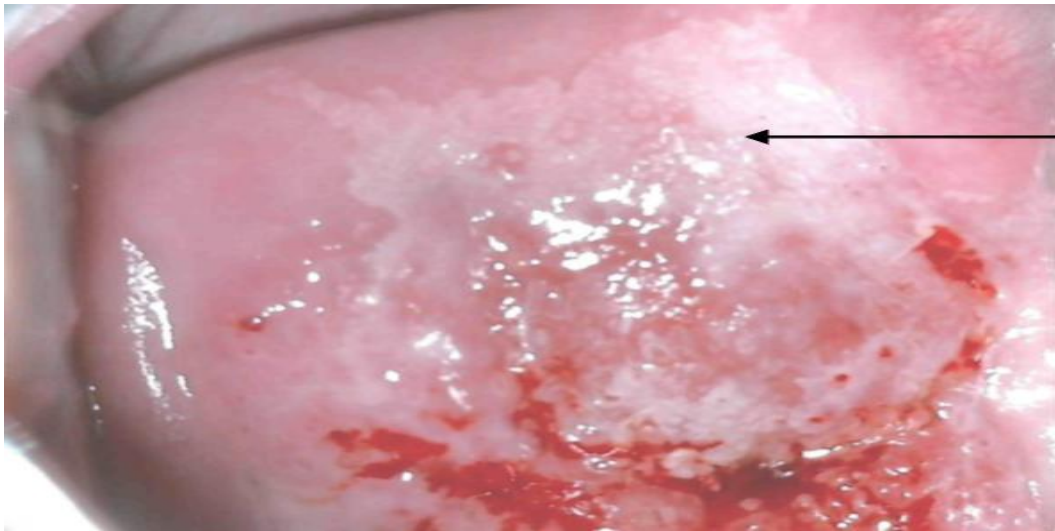


Рис. 4.5.3. Кольпофотограма пацієнтки з HSIL, груба мозаїка (збільшення X6,5/30d)

Йоднегативна зона характеризує зміни багатошарового плоского епітелію, яка виявляється після нанесення розчину Люголя, і може супроводжувати незрілу метаплазію, інтраепітеліальне ураження, атрофічні явища в багатошаровому плоскому епітелії при гіпоестрогенії. Йод-негативний епітелій у пацієток з LSIL та HSIL зустрічався в 11,5 та 14 разів частіше, ніж у жінок з ASCUS ($p < 0,01$).

Аномальні кольпоскопічні картини у пацієток I групи зустрічались статистично значно рідше, ніж у жінок II і III груп ($p < 0,01$). В 23,7% і 25% випадків у II і III групах мало місце поєднання АКК, що діагностовано в 6 разів частіше, ніж у I групі спостереження ($p < 0,01$).

Кольпоскопічні ознаки запалення проявлялись гіперемією навколо зовнішнього вічка, нерівним рельєфом поверхні, локальною атрофією багатошарового плоского епітелію, вогнищевим реактивним акантозом, паракератозом, мали вогнищевий або дифузний характер (рис. 4.5.4, рис. 4.5.5).

До проведення терапії майже у всіх обстежених жінок спостерігалась картина запального процесу в 90%, 86,4% та 90% випадків, відповідно до I, II та III груп спостереження ($p > 0,05$), що обумовлено впливом *Trichomonas vaginalis* та ВПЛ.



Рис. 4.5.4 Кольпофотограма пацієнтки з цервіцитом, асоційованим з *Trichomonas vaginalis* та ВПЛ: дифузне запалення (збільшення X 6,5/30d)



Рис. 4.5. 5. Кольпофотограма пацієнтки з цервіцитом, асоційованим з *Trichomonas vaginalis* та ВПЛ: вогнищеве запалення (збільшення X 6,5/30d)

Необхідно відмітити, що такі кольпоскопічні ознаки, як щільний АБЕ, груба мозаїка, груба пунктація, атипові судини, наслідки раніше проведеного лікування виявлялись лише у пацієток з LSIL і HSIL шийки матки ($p < 0,01$).

Кондиломи піхви і вульви зустрічались у 1 (2%) пацієнтки з ASCUS, у 3 (2,5%) з LSIL і у 1 (3,2%) з HSIL. У 3 (6%) жінок з ASCUS відмічалась кольпоскопічна норма, яка у одному випадку поєднувалась з зоною трансформації 3-го типу, в двох – з зоною трансформації 1-го типу. В II групі кольпоскопічна норма мала місце в 7 (5,9%) випадках, що поєднувалась із зоною трансформації 3-

го типу. Нами не виявлено жодного випадку нормальної кольпоскопічної картини у пацієток III групи.

Таким чином, при порівнянні кольпоскопічних особливостей у хворих трьох груп спостереження відмічено превалювання аномальних кольпоскопічних ознак у разі LSIL, і особливо HSIL, в той же час як у пацієток з ASCUS вони відповідають 1-ому ступеню АКК ($p < 0,01$).

4.6. Результати цитоморфологічного дослідження шийки матки.

Цитологічне дослідження мазків з шийки матки обстежених пацієток проводилось методом рідинної та традиційної цитології. Оцінка цитологічної картини здійснювалась у відповідності з термінологічною системою Бетесда (The Bethesda System, TBS, 2014).

Цитологічні ознаки хронічного цервіцита зустрічались майже у всіх проведених дослідженнях. В I групі при цитологічному дослідженні ознаки вірусного ураження епітелія, такі як наявність койлоцитів, дискератоз, паракератоз, акантоз виявлені у 3 (6%) пацієток ($p < 0,01$), у 46 (92%) жінок ASCUS поєднувались з ознаками запального процесу (рис. 4.6.1). Ознаки вірусного ураження виявлено у 21 (42%) пацієтки, у всіх виявлено койлоцити.

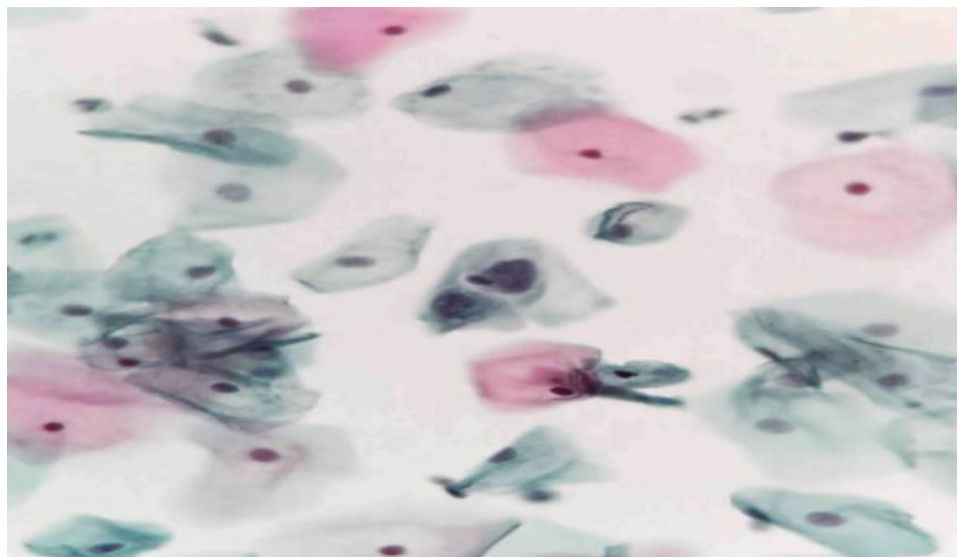


Рис. 4.6.1 Результат рідинної цитології: ознаки ASCUS у пацієтки з цервіцитом, асоційованим з *Trichomonas vaginalis* та ВПЛ (збільшення X400).

У 26 (22%) жінок II групи при цитологічному дослідженні плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (LSIL) поєднувались з ознаками вірусного ураження епітелія, такими як наявність койлоцитів, дискератоз, паракератоз, акантоз, в 85 (72%) випадках виявлено койлоцити, інші ознаки запального процесу зустрічались в поодиноких випадках.

Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (LSIL) за результатами рідинної цитології представлено на рисунку 4.6.2.

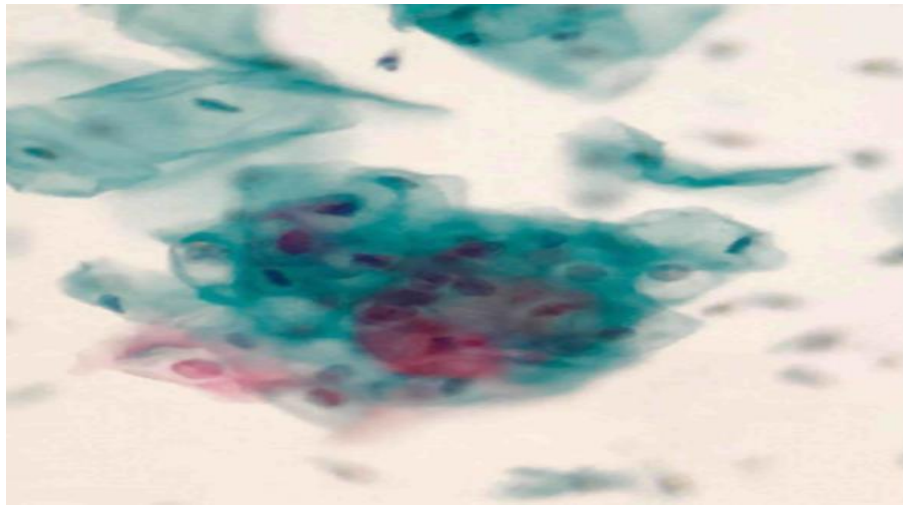


Рис. 4.6.2. Результат рідинної цитології: ознаки LSIL у пацієнтки з *Trichomonas vaginalis* та ВПЛ (збільшення X400)

У II групі хворих ознаки вірусного ураження виявлено в 24 (20,3%) випадках, у 83 (70,3%) жінок виявлено койлоцити. У 18 (56,3%) пацієток III групи мав місце дискератоз, паракератоз та акантоз, койлоцити виявлено в усіх випадках, інші ознаки вірусного ураження мали місце в поодиноких випадках. У 21 (65,6%) хворої III групи плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (HSIL) поєднувались з наявністю койлоцитів, дискератозом, паракератозом, акантозом, в 11 (34,4%) випадках виявлено койлоцити (рис. 4.6.3).

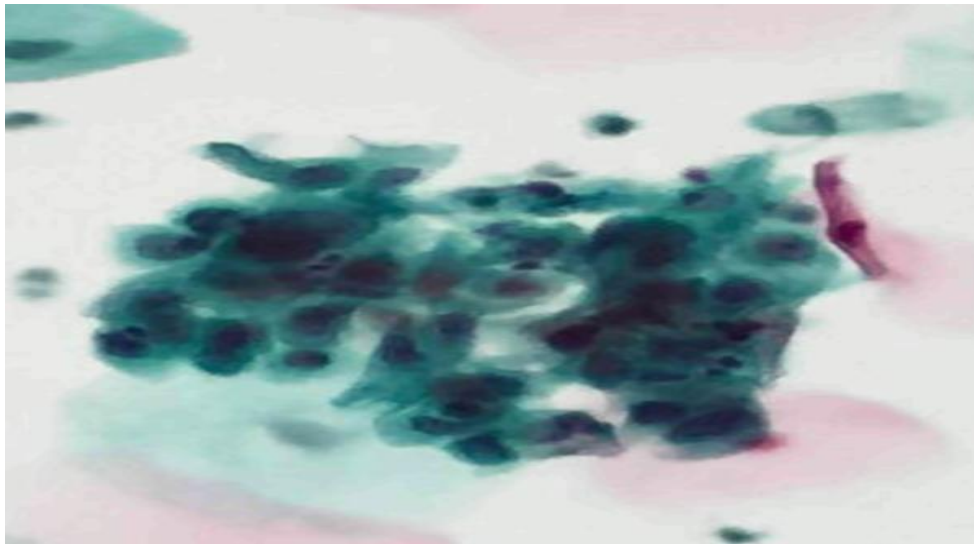


Рис. 4.6.3. Результат рідинної цитології: ознаки HSIL у пацієнтки з *Trichomonas vaginalis* та ВПЛ (збільшення X400)

Таким чином, для пацієнток з ASCUS були характерні наступні особливості: превалювання ВПЛ 16, ВПЛ 51, ВПЛ 18, ВПЛ 53, ВПЛ 66, ВПЛ 56 типу, частіше у хворих діагностовано вірусне навантаження нижче 3,5 Lg; домінування ознак запального процесу при кольпоскопії, АКК 1-го типу, при цитологічному дослідженні цервікальних мазків - реактивні зміни клітин, пов'язані з запаленням ($p < 0,05$). Статистично достовірної різниці між групами за якісним і кількісним складом супутньої цервіковагінальної мікрофлори нами не отримано. За результатами комплексного обстеження жінок з LSIL та HSIL на тлі ПВІ відмічено превалювання ВПЛ 16 типу. Окрім того, LSIL частіше був асоційованим з ВПЛ 18, ВПЛ 31, ВПЛ 58, ВПЛ 33, ВПЛ 51, у разі HSIL – з ВПЛ 18, ВПЛ 31, ВПЛ 33, ВПЛ 58, ВПЛ 45, ВПЛ 51. Превалювало клінічно значиме вірусне навантаження та вірусне навантаження вище порогу прогресії, що діагностовано частіше в 1,7 рази у пацієнток з LSIL та HSIL, ніж з ASCUS ($p < 0,05$). Також у хворих з LSIL та HSIL домінували ознаки АКК, в тому числі 2-го типу; за результатами цитологічного дослідження превалювали ознаки інтраепітеліального ураження різного ступеня важкості ($p < 0,05$).

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Ластовецька Л.Д., Неймарк О.С. Роль мікст-інфекції в генезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій//Медичні аспекти здоров'я чоловіка. №3 - 2018.- С.42-48.

<https://mazm.com.ua/ua/archive/2018/3%2830%29/pages-42-47/rol-mikst-infekciyi-v-genezi-cervikalnih-intraepitelialnih-neoplaziy-#Rol-mikst-infekciyi-v-genezi-cervikalnih-intraepitelialnih-neoplaziy->

2. Dyndar O.A., Beniuk V.O., Neymark O.S., Kovaliuk T.V., Nykoniuk T.R. Features of biochemical and non-specific resistance factors of vaginal contents in urogenital trichomoniasis in women with intraepithelial neoplasia of the cervix against the background of papillomavirus infection//Репродуктивна ендокринологія, 2022. - №2(60). – SCOPUS. Q4.

<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.73-84>

3. Neimark O., Dyndar O., Nykoniuk T. Modern trends in the bacterial vaginosis treatment. // Trends in the development of modern scientific thought. Abstracts of X International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada, November 23-26, 2020. - P. 314-317.

<https://isg-konf.com/wp-content/uploads/X-Conference-23-26-VancouverCanada-Book.pdf>.

4. Neimark O.S., Dyndar O.A., Nykoniuk T.R. Modern approaches of cervical intraepithelial neoplasia treatment with the background of genital papillomavirus infection associated with trichomoniasis. / International Science Conference «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects». Lublin, Republic of Poland, February 26-27, 2021. - P. 48-51.

<https://doi.org/10.30525/978-9934-26-038-4-12>

5. Ковалюк Т.В., Неймарк О.С., Марчук М.С. Дослідження імунного статусу до збудників TORCH-інфекції у жінок репродуктивного віку//Зб. праць XVI міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів «Актуальні питання сучасної медицини», 30-31 березня 2017 року, м. Харків.

РОЗДІЛ 5.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕНІТОУРИНАРНОГО ТРИХОМОНІАЗУ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ЦЕРВІЦИТОМ ТА ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

5.1. Особливості функціонування екосистеми піхви в період посттрихомонадної реконвалесценції

На основі вивчення показників біохімічного складу піхвового вмісту та функціональної активності епітелія піхви, у разі негативних результатів контрольних досліджень на *Trichomonas vaginalis*, нами визначено в динаміці особливості функціонування екосистеми піхви в період посттрихомонадної реконвалесценції жінок з ASCUS, LSIL і HSIL на тлі ВПЛ в залежності від проведеного етіотропного лікування.

Проведені гравіметричні дослідження через 3 місяці від початку терапії генітоуринарного трихомоніазу виявили, що за добу у жінок ІА підгрупи кількість виділень зменшилась у 2,4 рази ($p < 0,05$), наближаючись до рівня контрольної групи пацієнток. В той же час, у підгрупі ІБ маса піхвових виділень зменшилась до $2,67 \pm 0,19$ г/добу ($p > 0,05$), але не набула меж референтних значень, що може свідчити про симптоми вагініту. Через 6 та 12 місяців проведені гравіметричні дослідження вказують на фізіологічну кількість виділень у жінок з ASCUS, що пройшли запропоновану нами терапію. Необхідно відмітити, що у пацієнток ІА підгрупи виділення зі статевих шляхів після проведеної нами етіопатогенетичної терапії були слизовими, в помірній кількості, без запаху, прозорі. Проте, у підгрупі ІБ через 3, 6 та 12 місяців після початку традиційної терапії у 12 (70,6%), 4 (23,5%) та 1 (11,8%) жінок об'єм вагінальних виділень залишався підвищеним (табл. 5.1.1). У період реконвалесценції виділення в 11 (64,7%), 3 (17,6%) та 1 (5,9%) пацієнтки ІБ підгрупи через 3, 6 та 12 місяців від початку терапії мали неприємний запах риби, яка гниє, що свідчить про розвиток бактеріального вагінозу. На відміну від гострої трихомонадної інвазії, лише в одному випадку (5,9%) протягом усього періоду

спостереження даного контингенту жінок, виділення мали пінистий характер та забарвлення жовтого кольору.

Таблиця 5.1.1

Характеристика виділень зі статевих шляхів у пацієнок з ASCUS та ВПЛ в період посттрихомонадної реконвалесценції (абс., %)

| Кількісна і якісна характеристики виділень | І підгрупа А (n=33) | | І підгрупа Б (n=17) | | Контрольна група (n=50) | |
|--|---------------------|------|---------------------|--------|-------------------------|----|
| | абс | % | абс | % | абс | % |
| Через 3 місяці після початку терапії | | | | | | |
| Рясні | 2 | 6,1 | 12 | 70,6** | 2 | 4 |
| Помірні | 31 | 93,9 | 5 | 29,4** | 48 | 96 |
| Пінисті | - | - | 1 | 5,9 | - | - |
| Слизові | 30 | 90,9 | 3 | 17,6** | 48 | 96 |
| Рідкі | 3 | 9,1 | 14 | 82,4** | 2 | 4 |
| Запах | - | - | 11 | 64,7 | - | - |
| Забарвлені | - | - | 2 | 11,8 | - | - |
| Через 6 місяців після початку терапії | | | | | | |
| Рясні | 2 | 6,1 | 4 | 23,5** | 2 | 4 |
| Помірні | 31 | 93,9 | 13 | 76,5* | 48 | 96 |
| Пінисті | - | - | 1 | 5,9 | - | - |
| Слизові | 31 | 93,9 | 11 | 64,7* | 48 | 96 |
| Рідкі | 2 | 6,1 | 6 | 35,2** | 2 | 4 |
| Запах | - | - | 3 | 17,6 | - | - |
| Забарвлені | - | - | 2 | 11,8 | - | - |
| Через 12 місяців після початку терапії | | | | | | |
| Рясні | 1 | 3 | 2 | 11,8* | 2 | 4 |
| Помірні | 32 | 97 | 15 | 88,2 | 48 | 96 |
| Пінисті | - | - | 1 | 5,9 | - | - |
| Слизові | 32 | 97 | 14 | 82,4 | 48 | 96 |
| Рідкі | 1 | 3 | 3 | 17,6** | 2 | 4 |
| Запах | - | - | 1 | 5,9 | - | - |
| Забарвлені | - | - | 1 | 5,9 | - | - |

Примітки: **($p < 0,01$) – різниця достовірна відносно контрольної групи

*($p < 0,05$) – різниця достовірна відносно контрольної групи

У II та III групах ми спостерігали аналогічну динаміку щодо кількості та якості піхвових виділень у обстежених пацієнок з LSIL та HSIL на тлі ВПЛ в період посттрихомонадної реконвалесценції (табл.5.1.2, 5.1.3).

Таблиця 5.1.2

Характеристика виділень зі статевих шляхів у пацієнток з LSIL та ВПЛ в період посттрихомонадної реконвалесценції (абс., %)

| Кількісна і якісна характеристики виділень | II підгрупа А (n=77) | | II підгрупа Б (n=41) | | Контрольна група (n=50) | |
|--|----------------------|------|----------------------|--------|-------------------------|----|
| | абс | % | абс | % | абс | % |
| Через 3 місяці після початку терапії | | | | | | |
| Рясні | 4 | 5,2 | 29 | 70,7** | 2 | 4 |
| Помірні | 73 | 94,8 | 12 | 29,3** | 48 | 96 |
| Пінисті | - | - | 2 | 4,8 | - | - |
| Слизові | 69 | 89,6 | 7 | 17,1** | 48 | 96 |
| Рідкі | 6 | 7,8* | 31 | 75,6** | 2 | 4 |
| Запах | - | - | 25 | 60,9 | - | - |
| Забарвлені | 2 | 2,6 | 8 | 19,5 | - | - |
| Через 6 місяців після початку терапії | | | | | | |
| Рясні | 3 | 3,9 | 9 | 21,9** | 2 | 4 |
| Помірні | 74 | 96,1 | 32 | 78* | 48 | 96 |
| Пінисті | - | - | 2 | 4,9 | - | - |
| Слизові | 73 | 94,8 | 26 | 63,4* | 48 | 96 |
| Рідкі | 4 | 5,2 | 16 | 39** | 2 | 4 |
| Запах | - | - | 10 | 24,4 | - | - |
| Забарвлені | - | - | 8 | 19,5 | - | - |
| Через 12 місяців після початку терапії | | | | | | |
| Рясні | 2 | 2,6 | 6 | 14,6* | 2 | 4 |
| Помірні | 75 | 97,4 | 35 | 85,4 | 48 | 96 |
| Пінисті | - | - | 2 | 4,9 | - | - |
| Слизові | 75 | 97,4 | 32 | 78* | 48 | 96 |
| Рідкі | 2 | 2,6 | 9 | 21,9** | 2 | 4 |
| Запах | - | - | 4 | 9,8 | - | - |
| Забарвлені | - | - | 7 | 17,1 | - | - |

Примітки: **($p < 0,01$) – різниця достовірна відносно контрольної групи

*($p < 0,05$) – різниця достовірна відносно контрольної групи

Так, при мікроскопії мазка пацієнток ІІБ та ІІІБ підгруп вираженість запальної реакції була значно меншою, ніж до початку терапії. У підгрупах пацієнток, що проходили запропоновану нами терапію – ІІА та ІІІА, кількість виділень нормалізувалась через 3 місяці, одразу після закінчення лікувальних заходів.

Таблиця 5.1.3

Характеристика виділень зі статевих шляхів у пацієнок з HSIL та ВПЛ в період посттрихомонадної реконвалесценції (абс., %)

| Кількісна і якісна характеристики виділень | III група А (n=23) | | III група Б (n=9) | | Контрольна група (n=50) | |
|--|--------------------|------|-------------------|--------|-------------------------|----|
| | абс | % | абс | % | абс | % |
| Через 3 місяці після початку терапії | | | | | | |
| Рясні | 2 | 8,7 | 6 | 66,7** | 2 | 4 |
| Помірні | 21 | 91,3 | 3 | 33,3** | 48 | 96 |
| Пінисті | - | - | 1 | 11,1 | - | - |
| Слизові | 20 | 87 | 2 | 22,2** | 48 | 96 |
| Рідкі | 3 | 13 | 7 | 77,8** | 2 | 4 |
| Запах | 1 | 4,3 | 5 | 55,6** | - | - |
| Забарвлені | 1 | 4,3 | 3 | 33,3 | - | - |
| Через 6 місяців після початку терапії | | | | | | |
| Рясні | 1 | 4,3 | 2 | 22,2** | 2 | 4 |
| Помірні | 22 | 95,7 | 7 | 77,8* | 48 | 96 |
| Пінисті | - | - | 1 | 11,1 | - | - |
| Слизові | 22 | 95,7 | 6 | 66,7* | 48 | 96 |
| Рідкі | 1 | 4,3 | 3 | 33,3** | 2 | 4 |
| Запах | - | - | 2 | 22,2** | - | - |
| Забарвлені | - | - | 2 | 22,2 | - | - |
| Через 12 місяців після початку терапії | | | | | | |
| Рясні | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* | 2 | 4 |
| Помірні | 22 | 95,7 | 8 | 88,9 | 48 | 96 |
| Пінисті | - | - | - | - | - | - |
| Слизові | 22 | 95,7 | 7 | 77,8 | 48 | 96 |
| Рідкі | 1 | 4,3 | 2 | 22,2** | 2 | 4 |
| Запах | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* | - | - |
| Забарвлені | - | - | 2 | 22,2 | - | - |

Примітки: **($p < 0,01$) – різниця достовірна відносно контрольної групи
 *($p < 0,05$) – різниця достовірна відносно контрольної групи

Виділення жовтого кольору в даному випадку супроводжували перебіг посттрихомонадної реконвалесценції жінок ІБ, ІІБ та ІІІБ підгруп, що вочевидь пов'язано з тривалим вульвовагінітом та екзоцервіцитом у разі глибокого ураження тканин шийки матки, особливо що стосується пацієнок з LSIL (від 19,5% до 17,1%) та HSIL (від 33,3% до 22,2%).

В той же час, у респонденток підгруп А з LSIL і HSIL жовтуватий колір

виділень зі статевих шляхів мав місце у поодиноких випадках, причому лише при візиті через 3 місяці від початку циклу терапії. Через 6 та 12 місяців виділення не мали забарвлення.

Кислотність піхвового вмісту у жінок контрольної групи склала $3,99 \pm 0,04$ од., тоді як у пацієток підгруп А у період посттрихомонадної реконвалесценції вона залишалась дещо підвищеною ($p > 0,05$). Цікавим є той факт, що у респонденток підгруп Б, які відмічали збереження синдрому патологічних виділень зі статевих шляхів, цей показник став вищим, ніж до проведеної терапії та знаходився на рівні $5,16 \pm 0,17$ од. ($p < 0,01$), при цьому значення рН піхвового вмісту даного контингенту обстежених знаходилось у діапазоні - від 4,18 до 6,52 од. (рис. 5.1.1).

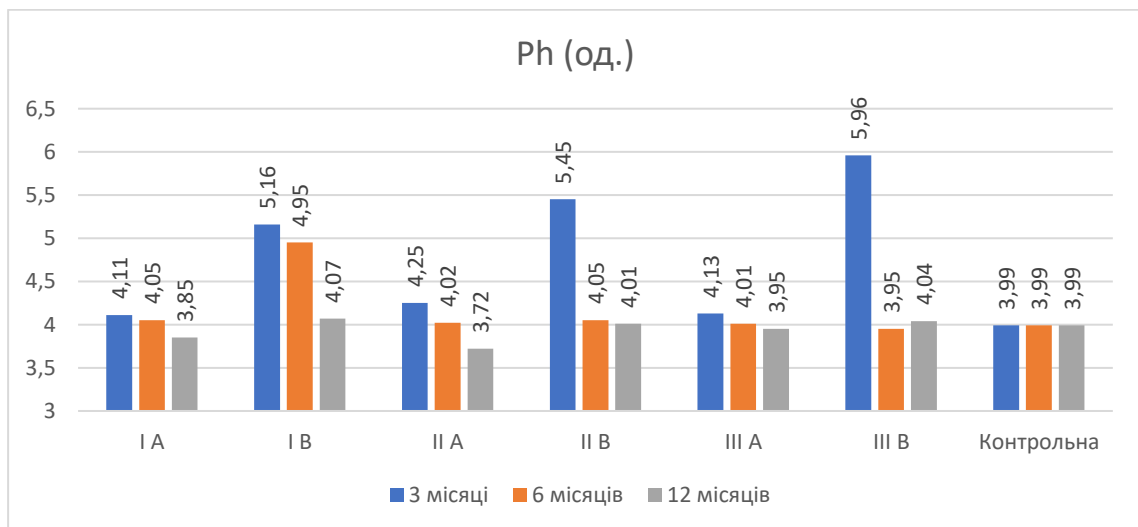


Рис. 5.1.1 Кислотність піхвового вмісту (од.) у обстежених жінок в період посттрихомонадної реконвалесценції

Результати досліджень амінного тесту в період посттрихомонадної реконвалесценції жінок підгруп А свідчать про підвищення його значень у 3,7 рази по відношенню до норми ($p < 0,01$), проте, суттєвому (в 3,4 рази) зниженню його по відношенню до гострого періоду захворювання ($p < 0,01$) (рис. 5.1.2). Значення цього показника в період реконвалесценції у пацієток підгруп Б залишалось вищим у 9,2 рази, ніж показник здорових жінок ($p < 0,01$), у 2,5 рази вищим, ніж показник пацієток підгруп А ($p < 0,01$) та у 1,4 рази нижчим, ніж до проведення терапії ($p < 0,05$). Вірогідно, підвищення значень амінного тесту в період посттрихомонадної реконвалесценції залежить від гіперпродукції анаеробними

мікроорганізмами летючих амінів – продуктів декарбокซิлювання амінокислот.

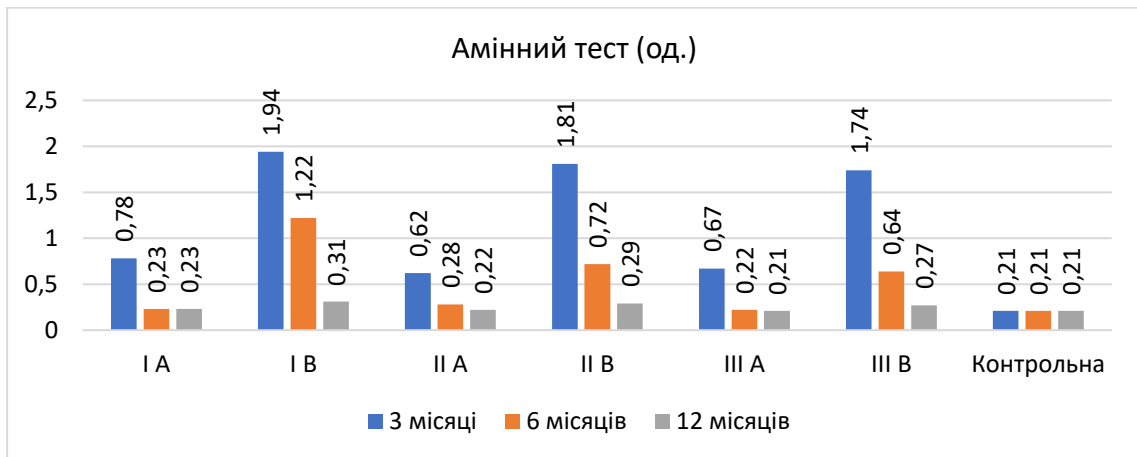


Рис. 5.1.2 Результати амінного тесту (од.) в період посттрихомонадної реконвалесценції

Сечовина, як осмотично активний метаболіт, має велике значення у визначенні водно-електролітного балансу біологічної рідини. Згідно з отриманими нами даними, рівень сечовини у разі трихомонадної інвазії достовірно не відрізнявся від показників жінок контрольної групи ($p > 0,05$). В той же час, у період посттрихомонадної реконвалесценції (рис. 5.1.3) рівень сечовини у піхвовому вмісті пацієнток підгруп Б був в 1,4 рази нижче значень контрольної групи жінок через 3 та 6 місяців ($p < 0,05$), у респонденток підгруп А також мало місце незначне зниження даного показника ($p > 0,05$). Знижений вміст сечовини в період посттрихомонадної реконвалесценції може бути пов'язаний з тим, що цей метаболіт активно споживається гіперколонізованими мікроорганізмами.

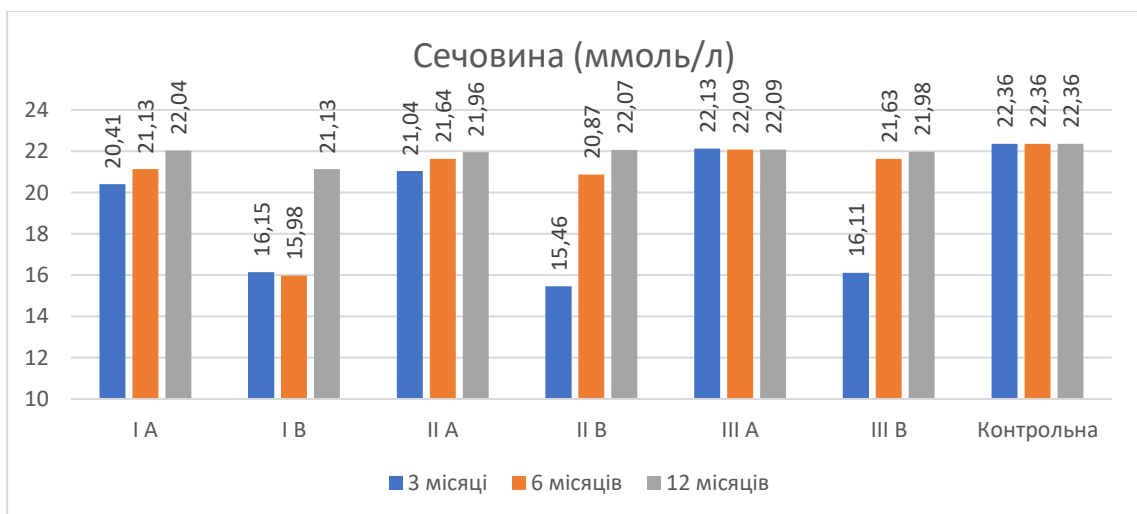


Рис. 5.1.3 Рівень сечовини (ммоль/л) у піхвовому вмісті пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Рівень білка у піхвовому вмісті жінок у період посттрихомонадної реконвалесценції також був у 1,4 рази вищим у А ($p < 0,05$) і у 1,7 рази в Б підгрупах ($p < 0,01$) через 3 місяці від початку терапії (рис. 5.1.4).

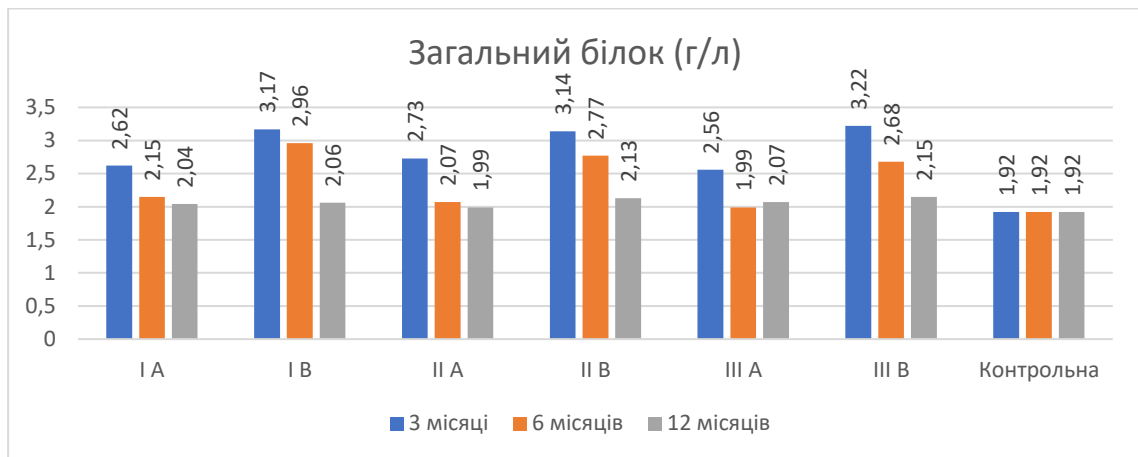


Рис. 5.1.4 Рівень білка (г/л) у піхвовому вмісті пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Через 6 і 12 місяців у пацієнток підгруп А ми спостерігали зниження вмісту білка у ПВ до нормальних значень. В той же час у підгрупах Б рівень білка через 6 місяців залишався в 1,5 рази вищим ($p < 0,05$), ніж у контрольної групи пацієнток, з нормалізацією його значень лише до 12 місяця від початку терапії. Підвищення концентрації білка в період посттрихомонадної реконвалесценції може бути викликано не тільки підвищеною лейкоцитарною реакцією піхвового мазка, що збереглась у ряді випадків, особливо у пацієнток підгруп Б, але і збільшенням кількості мікроорганізмів, а також підсиленням процесів деградації епітеліальних клітинних шарів піхви і шийки матки.

Концентрація іонів міді у ПВ жінок підгруп А набула референтних значень вже через 3 місяці від початку терапії та залишалась в межах норми протягом усього періоду спостереження, достовірно не відрізняючись від аналогічного показника контрольної групи пацієнток ($p > 0,05$) (рис. 5.1.5). У респонденток підгруп Б даний показник був у 4,5 рази нижчим через 3 місяці ($p < 0,01$) та у 1,5 рази нижчим через 6 місяців ($p < 0,05$) від початку терапії, ніж у контрольній групі жінок. Можна припустити, що зниження показників міді у жінок підгруп Б пов'язані з гіперколонізацією піхви мікроорганізмами, що використовують мідь для забезпечення своїх метаболічних потреб.

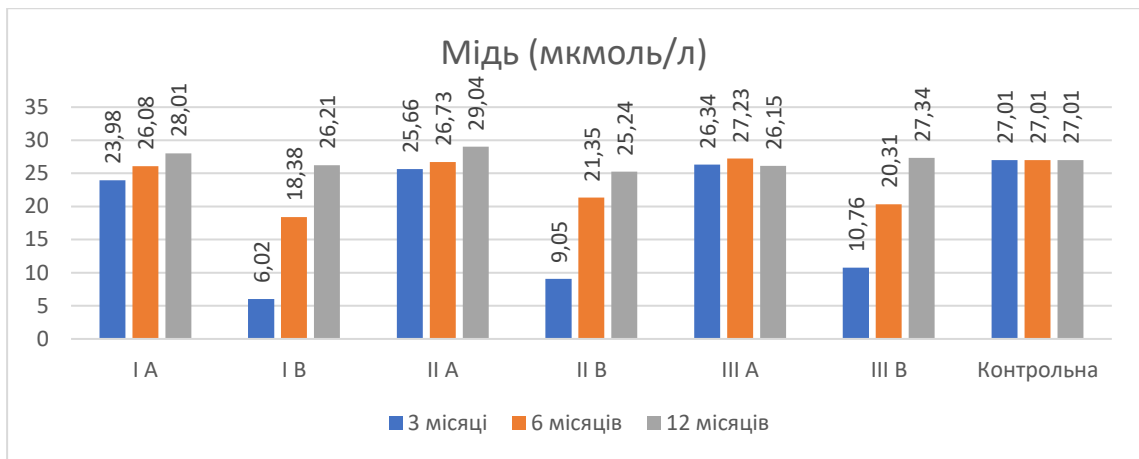


Рис. 5.1.5 Концентрація іонів міді (мкмоль/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Концентрація іонів заліза у ПВ контрольної групи пацієток була у 1,9 рази вищою ($p < 0,01$), ніж у хворих основних груп до проведення терапії. У жінок підгруп Б після проведеної терапії генітоуринарного трихомоніазу даний показник ще більше знизився ($p < 0,01$), що пов'язано з забезпеченням пластичних і енергетичних процесів гіперколонізованих анаеробних мікроорганізмів (рис. 5.1.6). У пацієток підгруп А даний показник не відрізнявся від аналогічного показника жінок групи контролю ($p > 0,05$).

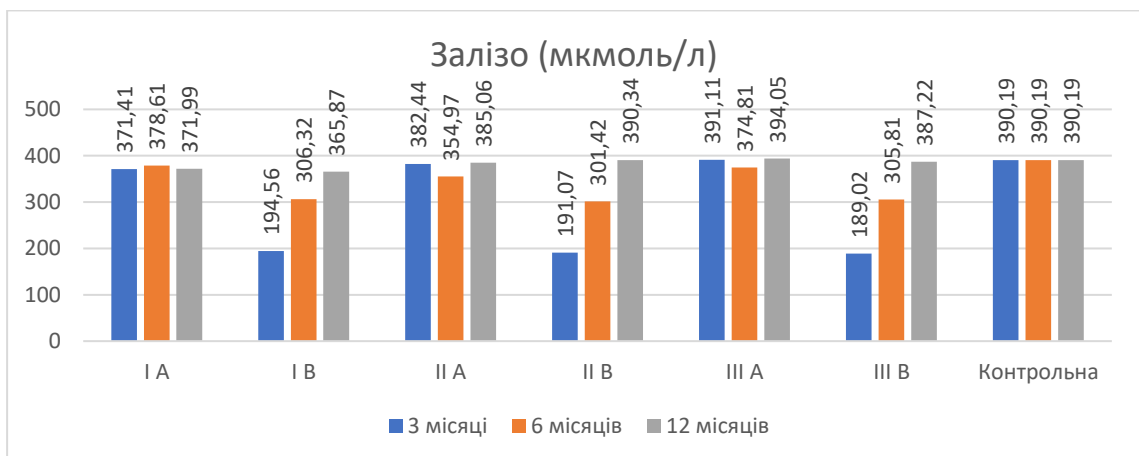


Рис. 5.1.6 Концентрація іонів заліза (мкмоль/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Згідно з отриманими нами даними, концентрація іонів цинку (рис. 5.1.7), магнію (рис. 5.1.8), а також неорганічного фосфору (рис. 5.1.9) у ПВ основних груп пацієток до та після проведеної терапії достовірно не відрізнялась від аналогічного показника жінок групи контролю ($p > 0,05$).

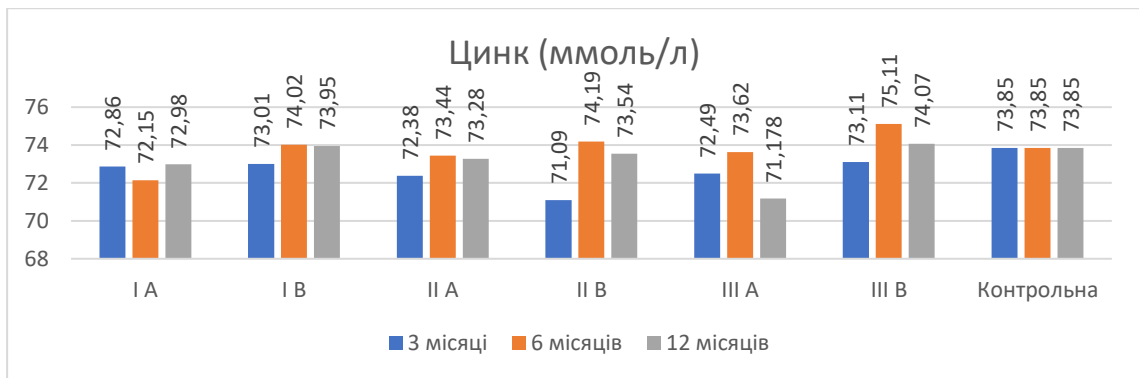


Рис. 5.1.7 Концентрація іонів цинку (ммоль/л) у піщовому вмісті пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

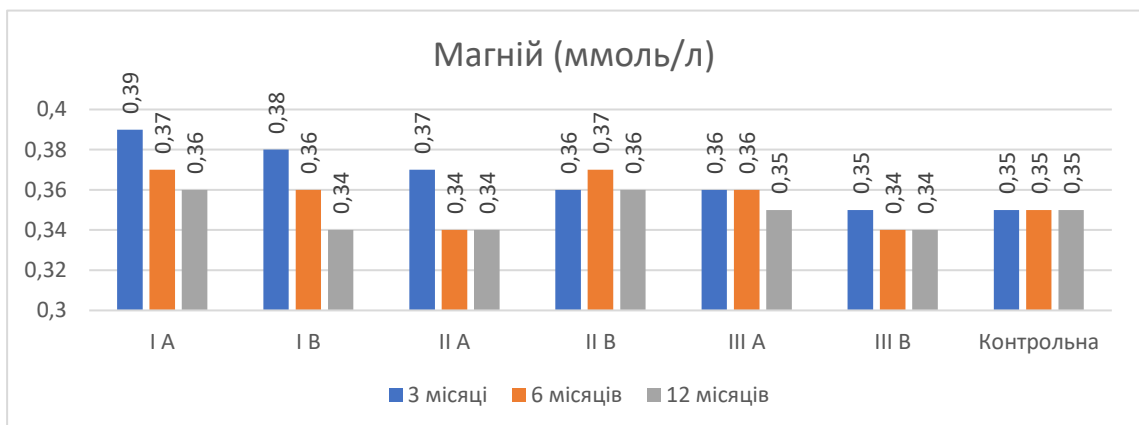


Рис. 5.1.8 Концентрація іонів магнію (ммоль/л) у піщовому вмісті пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

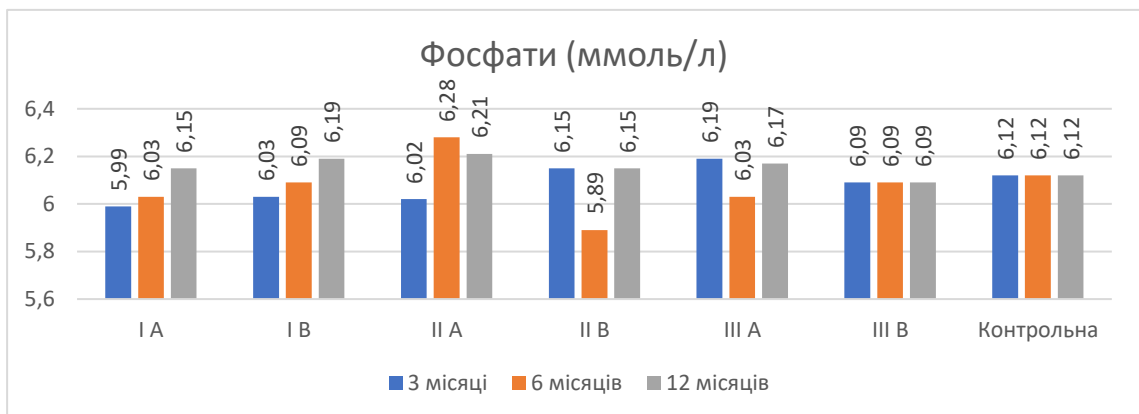


Рис. 5.1.9 Концентрація неорганічного фосфору (ммоль/л) у піщовому вмісті пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Вміст кальцію у респонденток підгруп Б через 3 місяці від початку терапії був у 1,5 рази нижчим, ніж у контрольній групі пацієнток, залишаючись у тих же межах ($p < 0,05$), що і до проведення терапії (рис. 5.1.10). Дана ситуація може призводити до дезінтеграції шарів епітеліальних клітин і проявляється підвищеною десквамацією та порушенням функціональної активності піщового епітелію.

Проте, через 6 і 12 місяців рівень його нормалізувався та не відрізнявся від фізіологічних значень. У пацієток підгруп А протягом усього періоду спостереження даний показник наближався до значень показника контрольної групи жінок ($p > 0,05$).

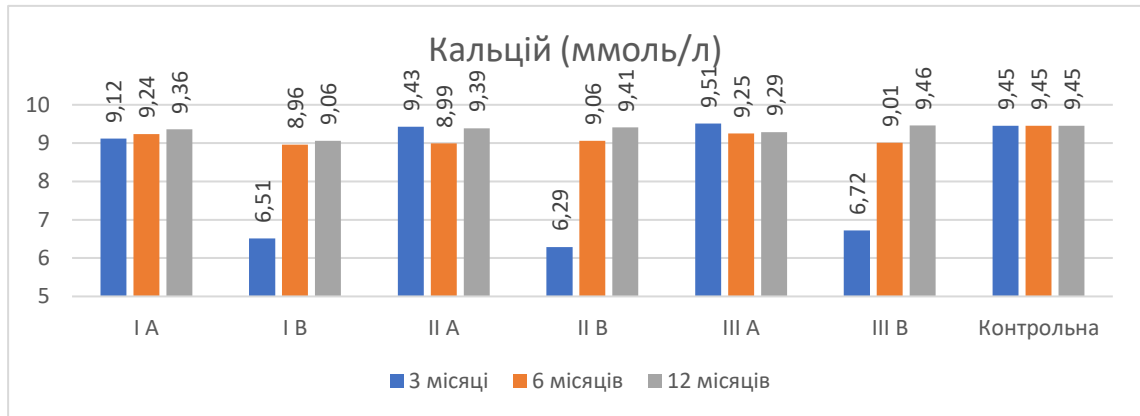


Рис. 5.1.10 Концентрація іонів кальцію (ммоль/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Згідно з отриманими нами даними, вміст глюкози в ПВ пацієток у період посттрихомонадної реконвалесценції підгруп Б був в 1,5 рази нижчим, ніж у контрольній групі жінок та респонденток підгруп А, а також з хворими у період трихомонадної інвазії до проведення терапії ($p < 0,05$) (рис. 5.1.11).

Даний факт можна пояснити тим, що в посттрихомонадному періоді значно підвищується титр мікроорганізмів - представників мікрофлори піхви, які активно використовують глюкозу в процесах бродіння. Гіперколонізована анаеробна мікрофлора в результаті метаболізму утворює коротколанцюгові жирні кислоти, які можуть використовуватися епітелієм піхви в процесах глікогеногенезу і глікогеногенезу. В результаті відбувається виснаження запасів глікогену в поверхневому шарі епітеліальних клітин – основному джерелі глюкози у ПВ.

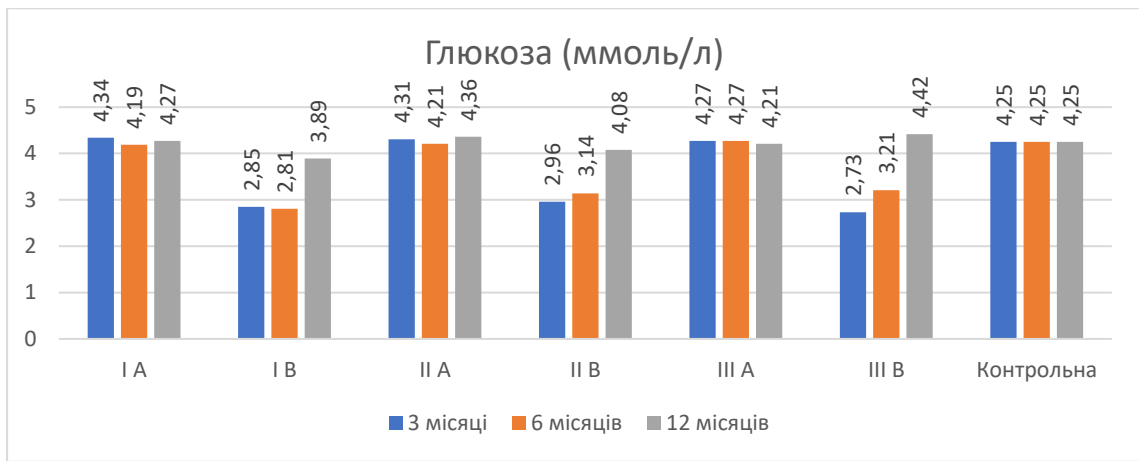


Рис. 5.1.11 Вміст глюкози (ммоль/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Рівень холестерину у піхвовому вмісті жінок підгруп Б у період посттрихомонадної реконвалесценції, через 3 місяці від початку терапії був в 1,6 рази нижчим порівняно з показниками жінок контрольної групи та підгруп А, а також хворих з трихомонадною інвазією ($p < 0,05$) до початку терапії (рис. 5.1.12). Можна припустити, що деякі мікроорганізми можуть використовувати холестерин з пластичною метою, зокрема, для синтезу компонентів стінки клітин. Через 6 та 12 місяців вміст холестерину не відрізнявся від показників жінок контрольної групи ($p > 0,05$).

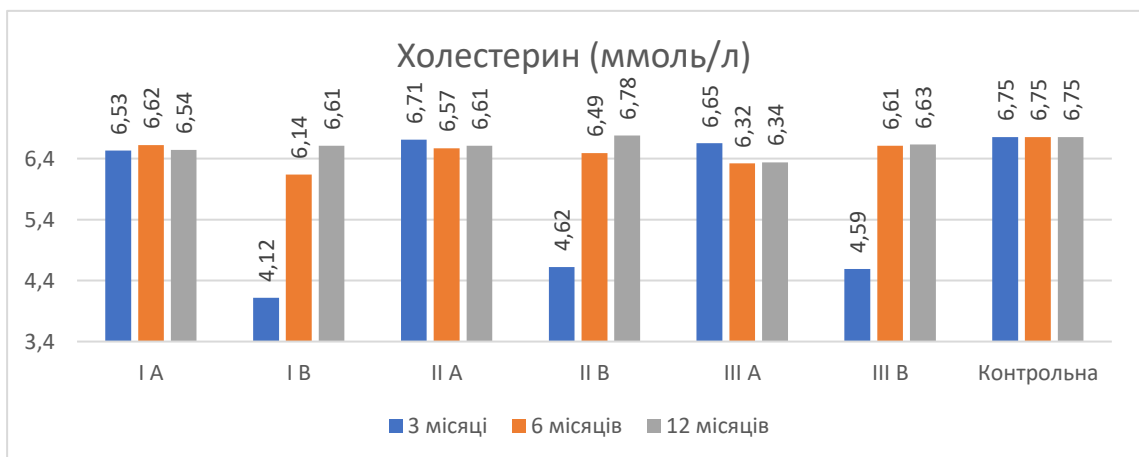


Рис. 5.1.12 Рівень холестерину (ммоль/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Вміст тригліцеридів (рис. 5.1.13) у ПВ пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції достовірно не відрізнявся від показників здорових жінок ($p > 0,05$).

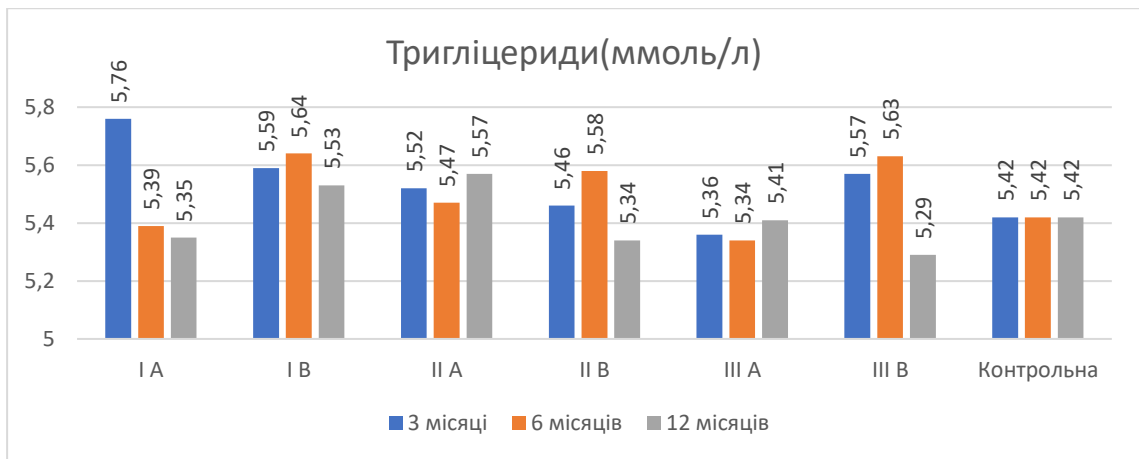


Рис. 5.1.13 Вміст тригліцеридів (ммоль/л) у піхвовому вмісті пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Рівень активності ферментів у піхвовому вмісті обстежених жінок в динаміці посттрихомонадної реконвалесценції оцінювали і аналізували за зміною показників лужної фосфатази, гамма-глутаматтрансферази, креатинфосфокінази, аланіламінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази та амілази.

Так, вміст лужної фосфатази через 3 місяці від початку терапії у жінок-реконвалесцентів в підгрупах Б зберігався підвищеним у 3,4 рази по відношенню до аналогічного показника здорових жінок та респонденток підгруп А ($p < 0,01$) (рис. 5.1.14). Через 6 та 12 місяців вміст лужної фосфатази мав незначні коливання, проте не відрізнявся від референтних значень. У пацієнток підгруп А він достовірно не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи пацієнток протягом усього періоду спостереження ($p > 0,05$).

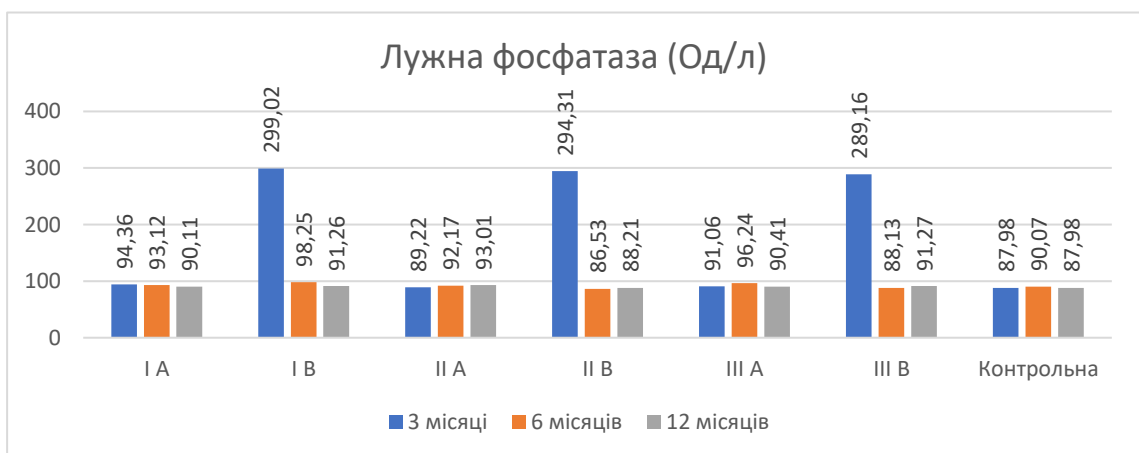


Рис. 5.1.14 Рівень лужної фосфатази (Од/л) у піхвовому вмісті пацієнток в

період посттрихомонадної реконвалесценції

У здорових невагітних жінок активність гамма-глутаматтрансферази у ПВ склала $20,11 \pm 2,75$ Од/л, достовірних відмінностей активності ферменту у пацієток основних груп обох підгруп протягом усього періоду спостереження нами не було виявлено ($p > 0,05$) (рис. 5.1.15).

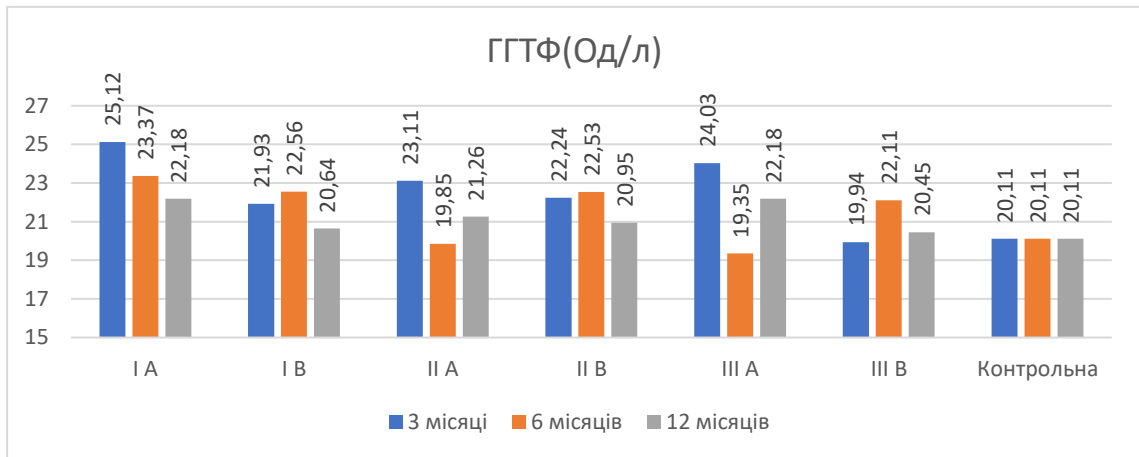


Рис. 5.1.15 Рівень гамма-глутаматтрансферази (Од/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Активність креатинфосфокінази у жінок контрольної групи склала $28,44 \pm 8,12$ Од/л, тоді як у пацієток ІІБ і ІІІБ підгруп вона була в 1,7 рази вищою ($p < 0,05$), ніж у пацієток контрольної групи, що, можливо, пов'язано з залученням у процес патологічного цитолізу клітин міометрія. Достовірних відмінностей активності представленого ферменту у пацієток підгруп А та ІБ порівняно з групою контролю не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 5.1.16).

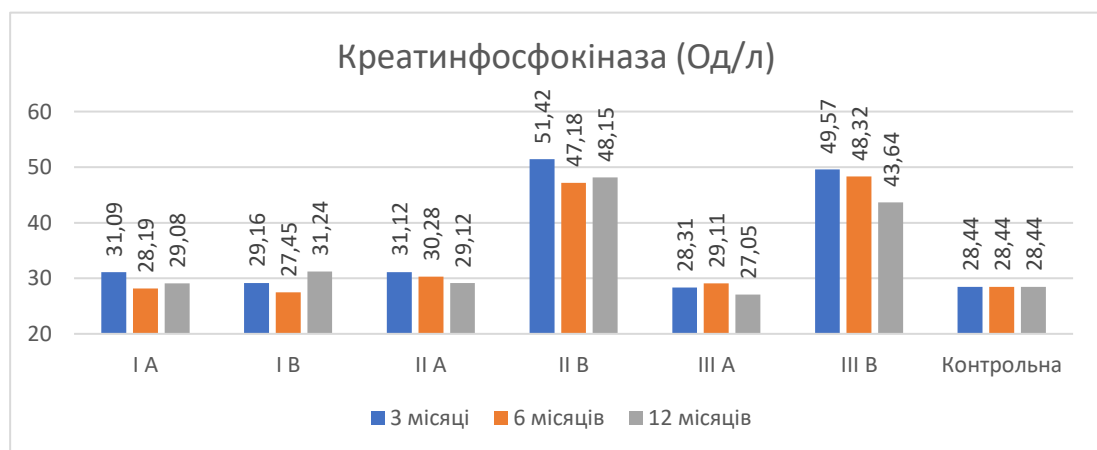


Рис. 5.1.16 Рівень креатинфосфокінази (Од/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

У період посттрихомонадної реконвалесценції показник АЛАТ в 3,7 рази (рис. 5.1.17) був вищим у жінок підгруп Б протягом усього періоду спостереження, при порівнянні з аналогічними показниками жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

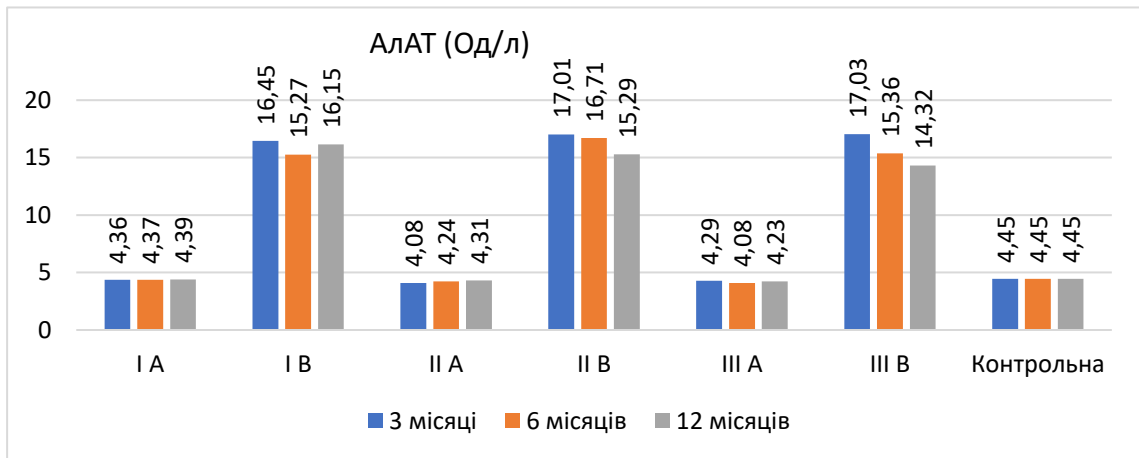


Рис. 5.1.17 Рівень аланінамінотрансферази (Од/л) у піхвовому вмісті пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Рівень АсАТ в 1,8 рази (рис. 5.1.18) залишався підвищеним у пацієнток підгруп Б, при порівнянні з аналогічним показником жінок контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про підвищення рН піхвового вмісту та створення умов для розвитку і перебігу бактеріального вагінозу. Достовірних відмінностей активності представлених цитозольних ферментів у пацієнток підгруп А порівняно з групою контролю протягом усього періоду спостереження нами не виявлено ($p > 0,05$).

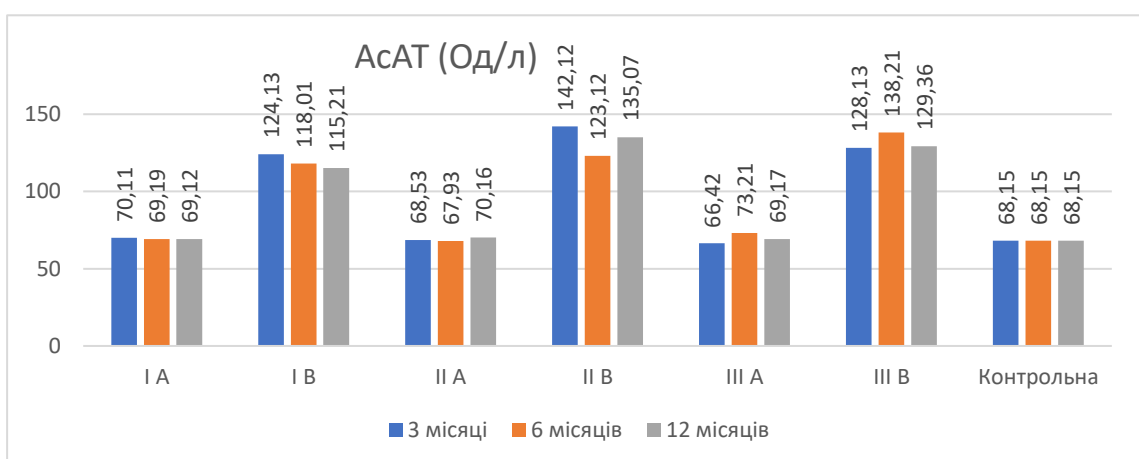


Рис. 5.1.18 Рівень аспаратамінотрансферази (Од/л) у піхвовому вмісті пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Активність лактатдегідрогенази у респонденток ІІБ і ІІІБ підгруп залишалась підвищеною у 1,5 рази, а у пацієнток ІІІА підгрупи в 1,2 рази протягом всього

періоду реконвалесценції, на відміну від жінок контрольної групи ($p < 0,05$) за рахунок хронічного пошкодження клітин, що має місце у пацієток з LSIL та HSIL шийки матки на тлі ВПЛ (рис. 5.1.19).

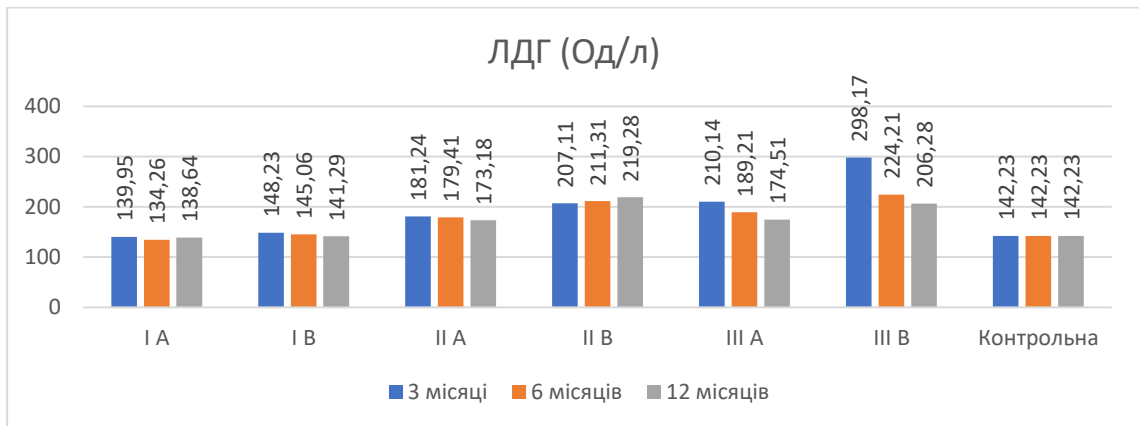


Рис. 5.1.19 Рівень лактатдегідрогенази (Од/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Згідно з отриманими нами даними, в контрольній групі активність альфа-амілази складала $56,49 \pm 13,92$ Од/л (рис. 5.1.20). У пацієток підгруп Б в період посттрихомонадної реконвалесценції цей показник був вищим у 2,6 рази ($p < 0,05$), що пояснюється хронічним запальним процесом та деструкцією тканин шийки матки. В той же час у жінок, що пройшли запропоновану нами терапію, активність альфа-амілази знаходилась у межах референтних значень.

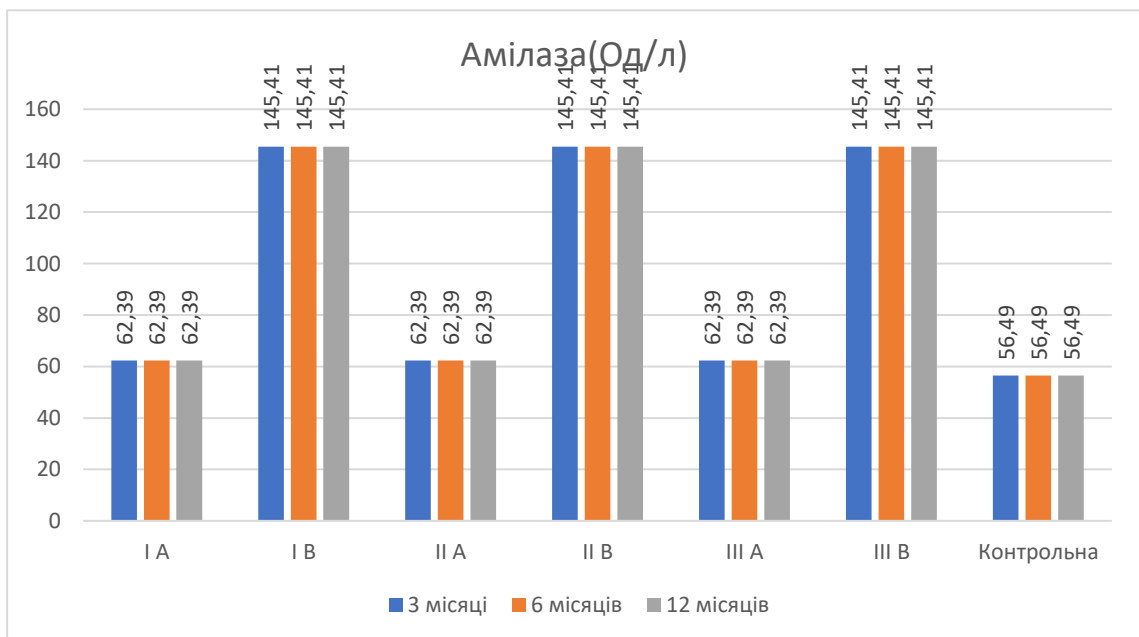


Рис. 5.1.20 Рівень альфа-амілази (Од/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що у пацієток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ, що застосовували з метою лікування трихомоніазу загальноприйнятту терапію, у період посттрихомонадної реконвалесценції, через 3 місяці від початку терапії, мають місце патологічні зміни біохімічних показників піхвового вмісту, що визначають функціональну активність епітелію піхви і склад мікробіологічної асоціації з розвитком дисбіотичних процесів.

Зокрема, має місце підвищення кислотності піхвового вмісту в 1,3 рази ($p < 0,05$), показників амінного тесту в 9,2 рази ($p < 0,01$), збільшення рівня білка в 1,7 рази ($p < 0,01$), підвищення вмісту лужної фосфатази у 3,4 рази ($p < 0,01$), активності креатинфосфокінази в 1,7 рази ($p < 0,05$), рівня показників АлАТ в 3,7 рази та АсАТ в 1,8 рази ($p < 0,05$), активності лактатдегідрогенази в 1,5 рази ($p < 0,05$) та альфа-амілази у 2,6 рази ($p < 0,05$). Також нами відмічено зниження вмісту сечовини в 1,4 рази ($p < 0,05$), концентрації іонів міді в 4,5 рази, іонів заліза в 2 рази ($p < 0,01$), іонів кальцію у 1,5 рази ($p < 0,05$), вмісту глюкози в 1,5 рази ($p < 0,05$), а також рівня холестерину в 1,6 рази ($p < 0,05$). Проте, через 6 місяців від початку терапії рівень таких показників як кислотність піхвового вмісту, лужна фосфатаза, креатинфосфокіназа, АлАТ, АсАТ, лактатдегідрогеназа, альфа-амілаза, сечовина, іони кальцію та холестерин нормалізувались та не відрізнялись від фізіологічних значень ($p > 0,05$). Через 12 місяців спостереження у жінок з підгруп, що проходили загальноприйнятту традиційну терапію генітоуринарного трихомоніазу, ми відмітили нормалізацію всіх показників біохімічних досліджень піхвового вмісту, окрім значень амінного тесту.

Внаслідок проведення запропонованих нами лікувально-реабілітаційних заходів спостерігалась достовірна тенденція до нормалізації основних біохімічних показників піхвового вмісту. Так, через 3 місяці від початку терапії, ми визначили нормалізацію показників рН піхвового вмісту, концентрації глюкози, сечовини, холестерину, іонів заліза, кальцію і міді. Через 6 та 12 місяців всі досліджувані показники знаходились в межах референтних значень. Така позитивна динаміка є свідченням ефективності запропонованого нами алгоритму лікування генітоуринарного трихомоніазу.

В подальших наших дослідженнях у якості інтегрального критерію стану епітелія піхви нами взято показник глікогену в динаміці обстеження. Так, вміст глікогену в поверхневому шарі клітин епітелію піхви здорових невагітних жінок складає $2,71 \pm 0,04$ Од., тоді як у пацієток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ підгруп ІБ, ІІБ та ІІІБ у період посттрихомонадної реконвалесценції ще більше знизився через 3 місяці від початку загальноприйнятої терапії, порівнюючи з аналогічним показником пацієток з трихомонадною інвазією та жінок контрольної групи ($p < 0,05$) (рис.5.1.21).

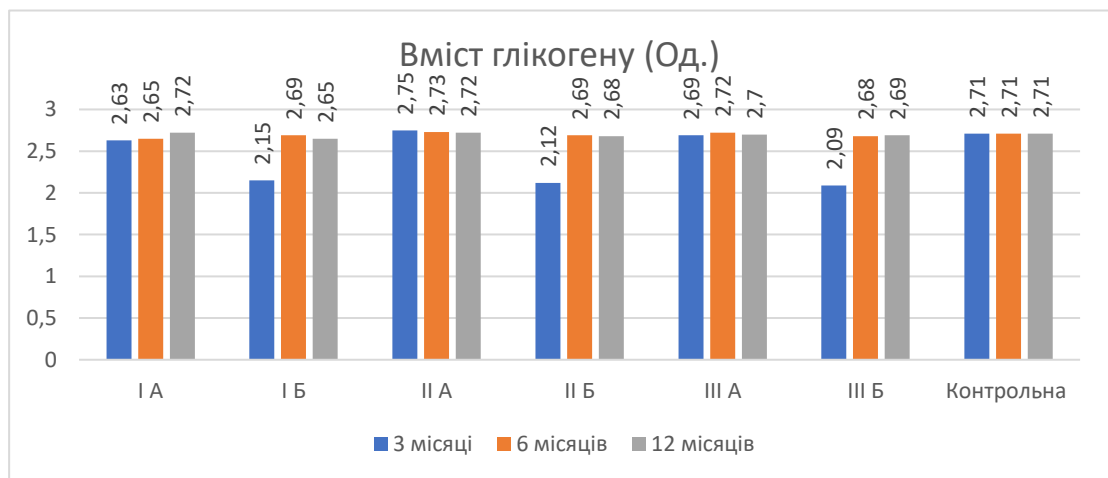


Рис. 5.1.21 Вміст глікогену (Од.) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Відсотковий вміст глікоген-позитивних клітин, відповідно, теж знизився до $84,17 \pm 0,73$ % у пацієток ІБ підгрупи, до $81,15 \pm 0,72$ % - ІІБ та до $82,18 \pm 0,75$ % - ІІІБ підгрупи ($p < 0,05$) (рис. 5.1.22).

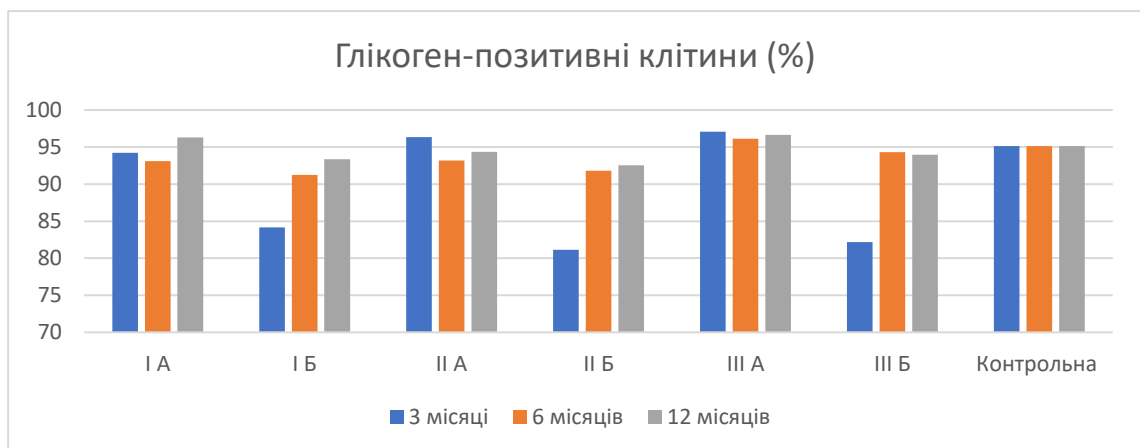


Рис. 5.1.22 Вміст глікоген-позитивних клітин (%) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

У пацієнток підгруп А, що проходили терапію за запропонованою нами методикою, дані показники знаходились в межах норми, не відрізнялись від показників жінок контрольної групи протягом усього періоду спостереження. У респонденток підгруп Б через 6 і 12 місяців спостереження представлені показники нормалізувались і відповідали аналогічним показникам жінок контрольної групи ($p>0,05$).

Таким чином, в період трихомонадної інвазії та посттрихомонадної реконвалесценції процеси синтезу і накопичення глікогену порушуються, що вірогідно, пов'язано з суттєвими змінами не тільки в метаболічній активності епітеліальних шарів, але і з модифікацією біохімічного складу піхвового вмісту і мікробіологічного пейзажу піхви.

5.2. Результати досліджень факторів неспецифічної резистентності організму в період посттрихомонадної реконвалесценції

У зв'язку з наявними в літературі даними щодо пригнічення активності місцевих чинників імунітету, основною функціональною властивістю яких є захист слизових оболонок від мікробної агресії, нами визначено фактори неспецифічної резистентності у жінок з хронічним інфекційно-вірусним захворюванням піхви та шийки матки. Результати дослідження факторів неспецифічної резистентності, в тому числі рівня перекису водню у період посттрихомонадної реконвалесценції виявили, що даний показник в підгрупах Б був у 1,5 рази нижчим, ніж у контрольній групі жінок і знаходився в межах – $168,15 \pm 12,12$; $151,28 \pm 11,43$; $154,35 \pm 13,12$ мкмоль/л ($p<0,05$), відповідно до I; II; III груп спостереження через 3 місяці від початку терапії (рис. 5.2.1).

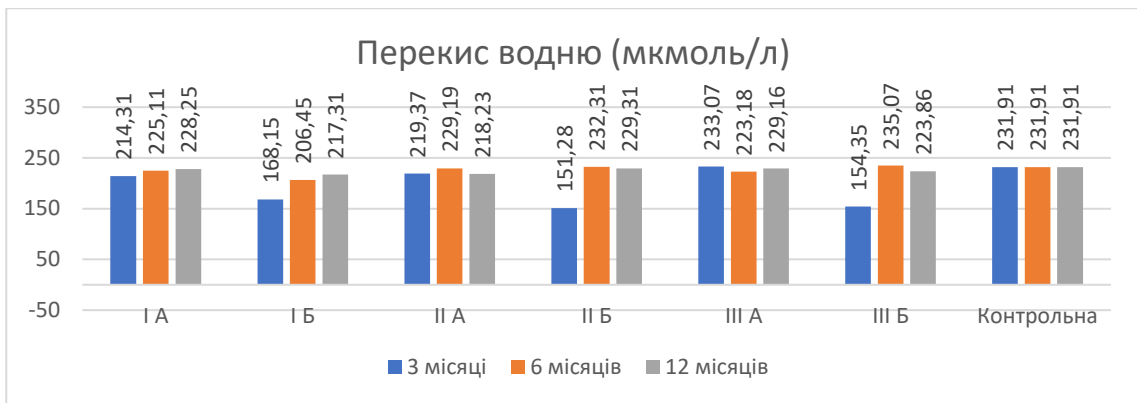


Рис. 5.2.1 Рівень перекису водню (мкмоль/л) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

У пацієток підгруп А даний показник відповідав значенням контрольної групи жінок протягом усього періоду спостереження. У респонденток ІБ, ІІБ та ІІІБ підгруп даний показник нормалізувався через 6 місяців від початку терапії та не відрізнявся від аналогічного показника жінок контрольної групи впродовж подальшого періоду спостереження ($p > 0,05$).

У разі трихомонадної інвазії ушкодження епітеліальних шарів призвело до порушення функціональної здатності плазматичних клітин, які продукують sIgA, що підтверджується зниженням рівня sIgA в 2,1 рази в ІБ, в 2,5 рази в ІІБ та в 1,8 рази в ІІІБ підгрупах пацієток по відношенню до показника жінок контрольної групи через 3 місяці від початку терапії ($p < 0,05$) (рис. 5.2.2).

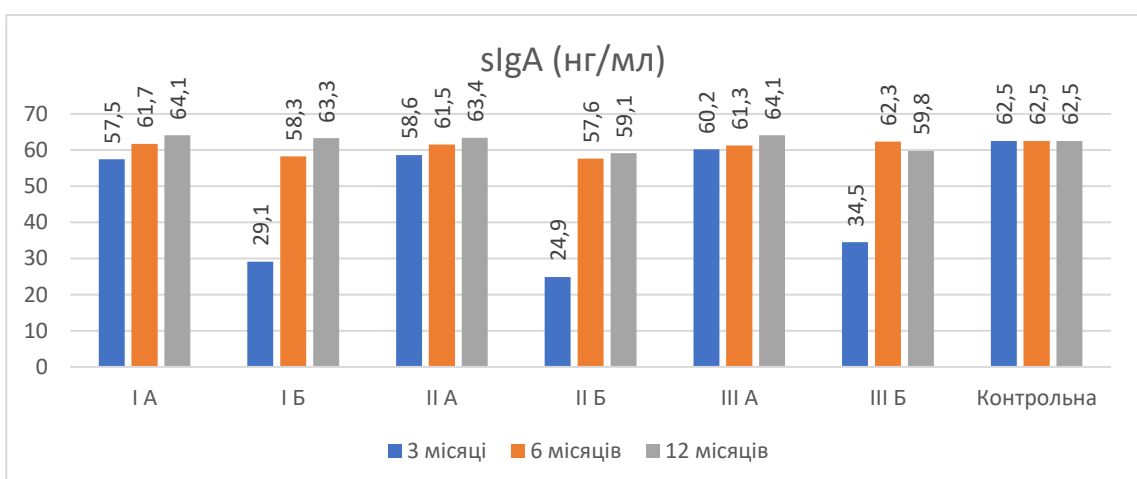


Рис. 5.2.2 Рівень sIgA (нг/мл) у піхвовому вмісті пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Рівень sIgA у пацієток підгруп Б не відрізнявся від аналогічного при

трихомонадній інвазії ($p > 0,05$) та складав $29,1 \pm 11,4$; $4,9 \pm 9,4$; $34,5 \pm 10,2$ нг/мл, відповідно до ІБ, ІІБ, ІІІБ груп спостереження ($p < 0,05$). Необхідно відмітити, що у 13 (76,5%) пацієток ІБ підгрупи, у 32 (78%) ІІБ та у 7 (77,8%) ІІІБ підгрупи, в яких у період посттрихомонадної реконвалесценції не розвинувся дисбактеріоз, значення даного показника були достатньо високими і не виходили за межі референтних значень.

В той же час, у жінок підгруп А рівень sIgA нормалізувався вже через 3 місяці спостереження. Проте, в поодиноких випадках, а саме у 2 (6,1%) пацієток ІА, у 3 (7,3%) ІІА та у 1 (4,3%) - ІІІА підгруп рівень sIgA був знижений відносно показника жінок контрольної групи та інших респонденток підгруп А, що може свідчити про розвиток дисбактеріозу піхви.

Таким чином, зниження рівня секреторного імуноглобуліну А та перекису водню, визначених у піхвовому вмісті пацієток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ у період посттрихомонадної реконвалесценції необхідно розглядати як прогностичний показник розвитку посттрихомонадного дисбактеріозу піхви.

5.3. Характеристика мікробного пейзажу піхви в період посттрихомонадної реконвалесценції

Антибактеріальні препарати впливають на чутливі мікроорганізми, в тому числі травмуючи пул резидентної мікрофлори, що збереглась. В даному аспекті дослідження стану мікробіоценозу піхви жінок після проведеної раціональної етіотропної терапії має велике значення. У період посттрихомонадної реконвалесценції через 3 місяці від початку терапії при мікроскопії мазка виявлено ознаки цитоліза при зменшенні вираженості запальної реакції (рис. 5.3.1). Так, у ІБ, ІІБ та ІІІБ підгрупах частота даних ознак мала місце в 23,5%, 19,5% та 22,2%, відповідно до підгруп спостереження. Через 6 місяців від початку проведення загальноприйнятої традиційної терапії генітоуринарного трихомоніазу, частота пошкодження епітеліальних клітин зменшилась у 2 рази в пацієток з ASCUS, у 1,6 рази – з LSIL, а у підгрупі жінок з HSIL зросла в 1,5 рази ($p < 0,05$), що може вказувати на зниження рН середовища ПВ і призводить до такого патологічного

стану як цитолітичний вагіноз. Через 12 місяців спостереження, у пацієток з ASCUS даних ознак не було виявлено, проте у 4,9% жінок з LSIL та 11,1% з HSIL цей стан залишився, що підтверджено результатами PAP тесту. У пацієток, що проходили терапію за запропонованою нами методикою, через 3, 6 та 12 місяців від початку її ознаки цитоліза було виявлено в поодиноких випадках у разі LSIL та HSIL шийки матки.

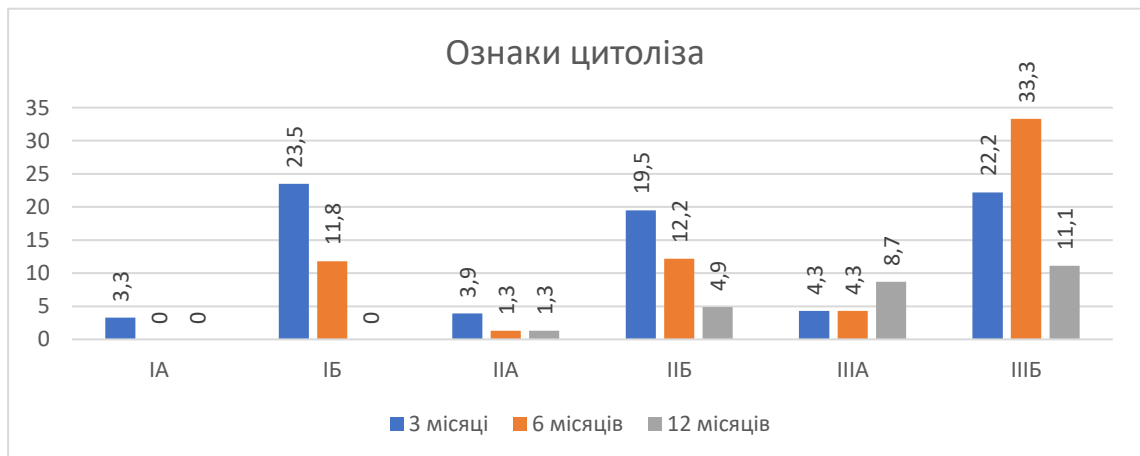


Рис. 5.3.1 Частота ознак цитоліза (%) у обстежених пацієток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Наступною ознакою, яка вказує на дистрофічні зміни клітин, частіше токсичного характеру, стала вакуолізація цитоплазми клітин епітелію піхви. Так, через 3 і 6 місяців від початку терапії у пацієток з ASCUS підгрупи Б її було виявлено частіше у 2,9 і 1,8 разів ($p < 0,05$), ніж підгрупи А. Через 12 місяців дана патологічна ознака не виявлялась в жодному випадку у жінок обох підгруп. У респонденток з LSIL підгрупи Б нами зареєстровано вакуолізацію цитоплазми клітин частіше в 2,8 рази, в 5,6 разів і в 3,7 рази ($p < 0,05$), ніж у жінок підгрупи А, відповідно через 3, 6 і 12 місяців. У жінок з HSIL підгрупи Б цей стан зустрічався частіше в 3,8 рази, в 2,6 рази та в 5,2 рази ($p < 0,05$), ніж у пацієток підгрупи А, через 3, 6 та 12 місяців спостереження.

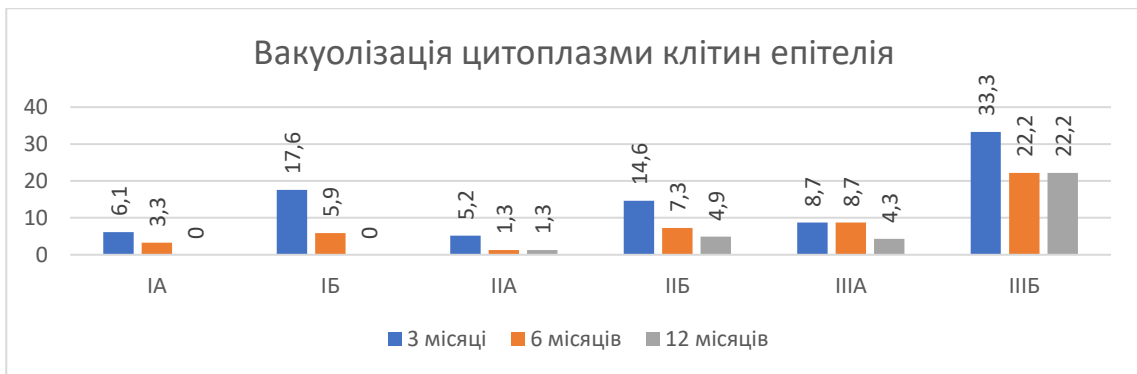


Рис. 5.3.2 Частота вакуолізації цитоплазми клітин епітелію піхви (%) у обстежених пацієнок в період посттрихомонадної реконвалесценції

Лейкорей або запальний тип мазка (від 20 до 50 лейкоцитів у полі зору) визначались у 3 (17,6%), 7 (17,1%) та 2 (22,2%) пацієнок IB, IIB та IIIB підгруп. В той же час у пацієнок підгруп А лейкорей мала місце у 3,4 рази рідше ($p < 0,05$) (рис. 5.3.3).

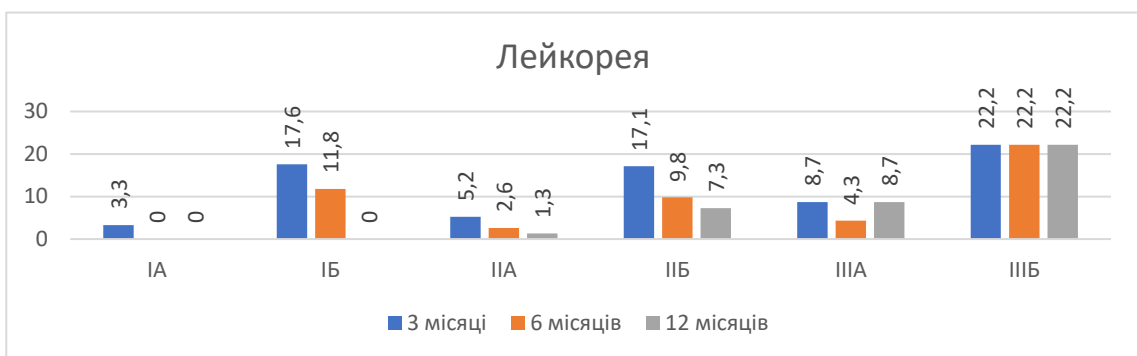


Рис. 5.3.3 Частота лейкорей (%) у обстежених пацієнок в період посттрихомонадної реконвалесценції

Підвищення вмісту лейкоцитів у піхвовому вмісті, можливо, пов'язано з ерозивними ураженнями шийки матки (рис. 5.3.4). Результати мікроскопії піхвових виділень через 6 місяців після проведеного лікування вказують на зменшення в 1,5 рази кількості пацієнок підгруп Б та у 2,3 рази жінок підгруп А з лейкореею та запальним типом мазка ($p < 0,05$). Через 12 місяців після проведеної терапії мали місце поодинокі випадки лейкорей у пацієнок підгруп Б лише у разі LSIL і HSIL шийки матки на тлі ВПЛ, що пов'язано з ураженням клітинних елементів тканин.

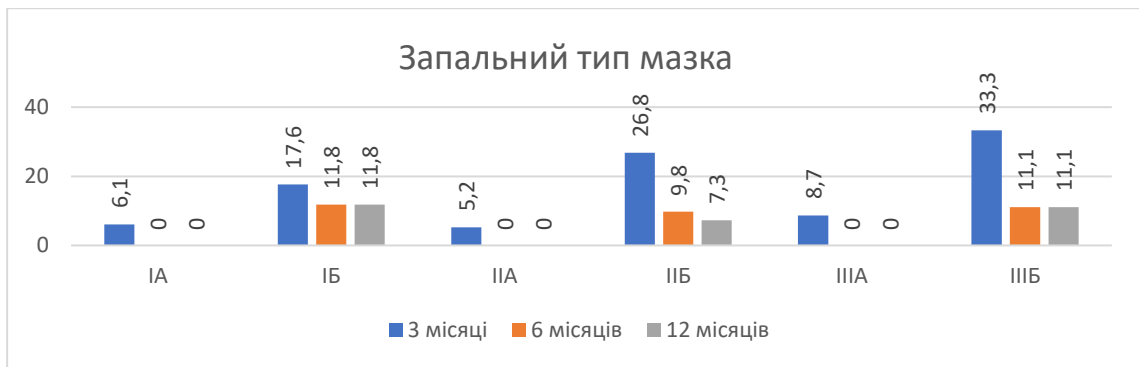


Рис. 5.3.4 Частота запального типу мазка (%) у обстежених пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Нормоценоз піхви встановлено лише у 3 (17,6%), 7 (17,1%) та 1 (11,1%) пацієнток IB, IIB та IIIB підгруп через 3 місяці від початку лікування генітоуринарного трихомоніазу (рис. 5.3.5).

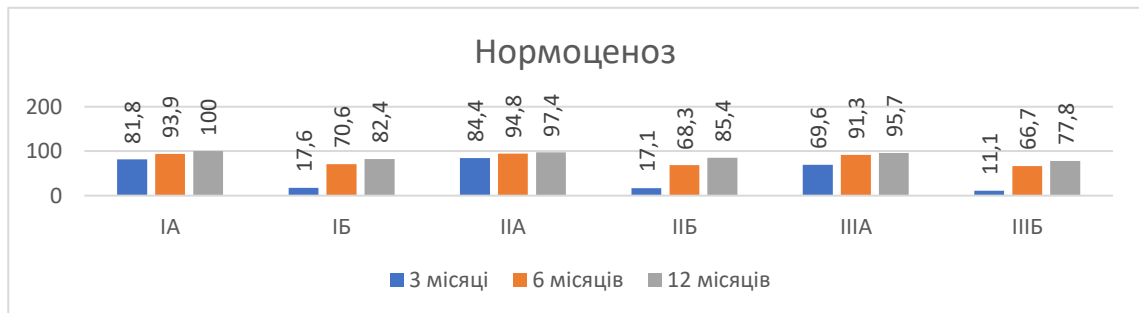


Рис. 5.3.3 Частота нормоценозу піхви (%) у обстежених пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

Проте, у жінок IA, IIA та IIIA підгруп цей показник був у 4,6; 4,9 та 6,3 рази вищим ($p < 0,05$), що вказує на ефективність та переваги запропонованої нами терапії. Пацієнток підгруп А з нормоценозом піхви через 6 та 12 місяців від початку терапії було в 1,4 рази та 1,2 рази більше, ніж серед жінок підгруп Б ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу факт наявності бактеріального вагінозу (рис. 5.3.6) і перехідного типу біоценозу (рис. 5.3.5) в 7 (41,2%) і 4 (23,5%), у 13 (31,7%) і 10 (24,4%), у 3 (33,3%) і 2 (22,2%) жінок, відповідно до IB, IIB, IIIB підгруп.

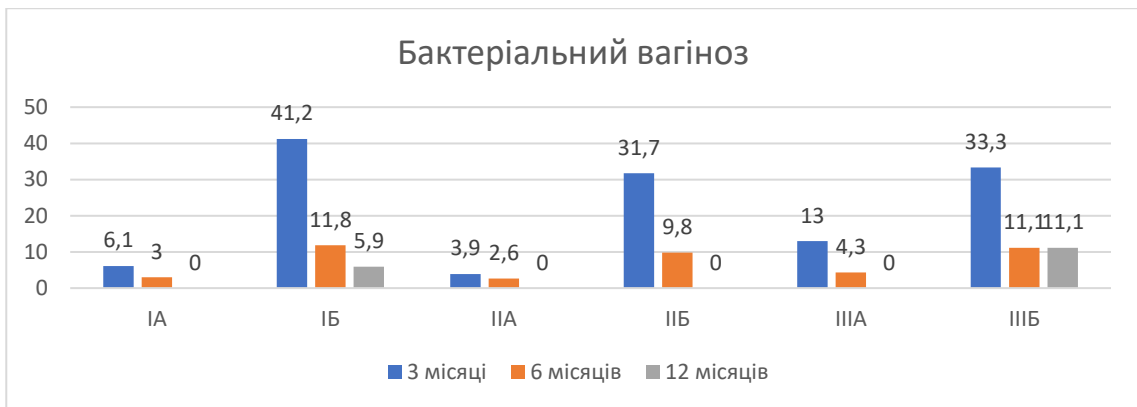


Рис. 5.3.6 Частота бактеріального вагінозу (%) у обстежених пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

У пацієнток підгруп А бактеріальний вагіноз і перехідний тип мазка через 3 місяці від початку терапії зустрічався в 5,7 рази та 3,5 рази рідше, ніж у респонденток підгруп Б ($p < 0,05$). Кількість пацієнток з бактеріальним вагінозом і перехідним типом мазка підгруп Б було в 3,5 рази більше через 6 місяців спостереження та у 3 рази більше через 12 місяців ($p < 0,05$), ніж у підгрупах А, що застосовували з метою лікування генітоуринарного трихомоніазу запропоновану нами терапію.

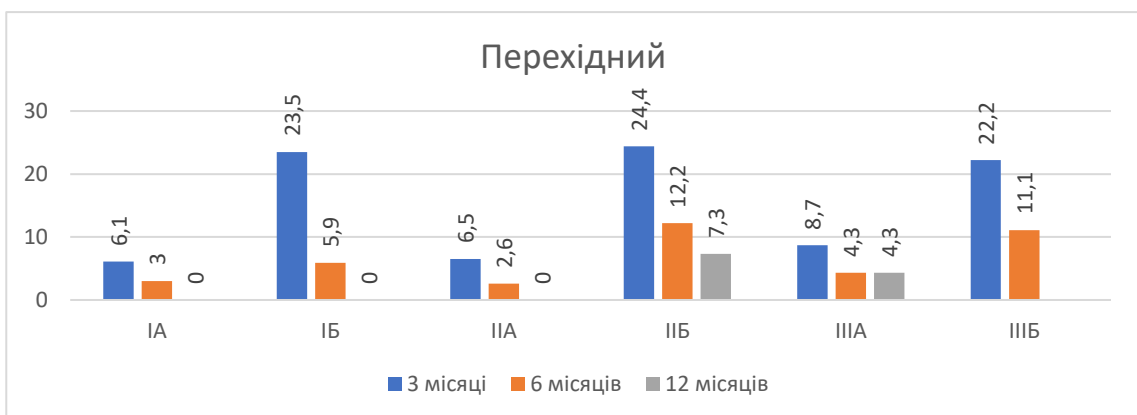


Рис. 5.3.7 Частота перехідного типу мазка (%) у обстежених пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

З результатів культуральних досліджень вмісту піхви, представлених у таблиці 5.3.1, слідує, що в період реконвалесценції також як і в гострий період трихомонадної інвазії, відмічається тенденція до зниження концентрації ацидофільної мікрофлори.

Таблиця 5.3.1

Склад мікрофлори піхви у обстежених пацієнток в період посттрихомонадної реконвалесценції

| Показник | Контроль на (n=50) | ІА (n=33) | ІБ (n=17) | ІА (n=77) | ІБ (n=41) | ІІА (n=23) | ІІБ (n=9) |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| Через 3 місяці від початку терапії | | | | | | | |
| Lactobacillus sp. | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 | 10^2-10^4 | 10^4-10^6 | 10^3-10^5 | 10^6-10^8 | 10^3-10^5 |
| Staphilococcus sp. | 10^4-10^5 | 10^4-10^5 | 10^3-10^4 | 10^4-10^5 | 10^2-10^3 | 10^3-10^4 | 10^3-10^4 |
| Corinebacterium sp. | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-10^5 | 10^3-10^4 | 10^4-10^5 | 10^4-15^5 | 10^4-10^5 |
| Streptococcus sp. | 10^3-10^5 | 10^3-10^5 | 10^3-10^4 | 10^4-10^5 | 10^2-10^4 | 10^3-10^4 | 10^3-10^4 |
| Enterobacterium sp. | - | 10^2-10^3 | 10^2-10^4 | - | 10^2-10^3 | 10^2-10^3 | 10^2-10^4 |
| Через 6 місяців від початку терапії | | | | | | | |
| Lactobacillus sp. | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 | 10^5-10^7 | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 |
| Staphilococcus | 10^4-10^5 | 10^4-10^5 | 10^4-10^5 | 10^4-10^5 | 10^3-10^4 | 10^4-10^5 | 10^3-10^4 |
| Corinebacterium | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 |
| Streptococcus sp. | 10^3-10^5 | 10^3-10^5 | 10^3-10^5 | 10^3-10^5 | 10^3-10^4 | 10^3-10^5 | 10^3-10^4 |
| Enterobacterium | - | - | - | - | 10^2-10^3 | - | 10^2-10^3 |
| Через 12 місяців від початку терапії | | | | | | | |
| Lactobacillus sp. | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 | 10^6-10^8 | 10^5-10^7 |
| Staphilococcus | 10^4-10^5 | 10^4-10^5 | 10^4-10^5 | 10^4-10^5 | 10^3-10^4 | 10^4-10^5 | 10^3-10^4 |
| Corinebacterium | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 | 10^4-15^5 |
| Streptococcus sp. | 10^3-10^5 | 10^3-10^5 | 10^3-10^5 | 10^3-10^5 | 10^3-10^4 | 10^3-10^5 | 10^3-10^4 |
| Enterobacterium | - | - | - | - | 10^2-10^3 | - | 10^2-10^3 |

Аеробні умови не дозволили визначити анаеробний мікробіологічний пейзаж. Проте, результати мікроскопії доводять, що в період посттрихомонадної реконвалесценції, так як і при гострому трихомоніазі створюються умови для гіперколонізації піхви індигенною коккобацилярною анаеробною мікрофлорою. Також ушкодження пула ацидофільних мікроорганізмів пов'язано зі зменшенням концентрації лактобактерій, які здатні до продукування перекису водню.

Таким чином, ефект від проведеної терапії оцінювався як клінічно, так і бактеріологічно. Позитивним клінічним ефектом вважали зникнення патологічних білей, негативний результат амінного тесту і відновлення кислотності піхвового вмісту в діапазоні 3,8 - 4,5. Бактеріологічно позитивним результатом вважали картину піхвового мазка, що відповідає нормоценозу або перехідному типу біоценозу піхви.

З отриманих результатів слідує, що має місце достатньо високий бактеріологічний і клінічний ефект від проведеної лікувально-реабілітаційної терапії з застосуванням методу ультразвукової кавітації.

Результати світлової мікроскопії піхвового мазка свідчать про розвиток посттрихомонадного дисбактеріозу піхви у жінок, що проходили терапію трихомоніазу за стандартною загальноприйнятою методикою. Підвищена присутність кокко-бацилярної мікрофлори з формуванням «ключових клітин» при відсутності вираженої запальної реакції є доказом подібних порушень. Опосередкованим свідченням провідної ролі анаеробних мікроорганізмів у підтримці процесу в період посттрихомонадної реконвалесценції є результати посівів піхвового вмісту. Отже, різниця результатів мікроскопії з мікробною гіперколонізацією при відсутності відповідного росту на поживних середовищах в аеробних умовах є підтвердженням провідної ролі анаеробів.

5.4. Аналіз результатів обстеження на папіломавірусну інфекцію в період посттрихомонадної реконвалесценції

Не всі типи ВПЛ схильні до тривалої персистенції. При порівнянні типового розмаїття ВПЛ на початку дослідження та через 3, 6 і 12 місяців нами відмічено різну здатність типів ВПЛ до персистенції. Результати проведеного генотипування через 3 місяці від початку терапії генітоуринарного трихомоніазу свідчать, що ВПЛ 16 типу (табл.5.4.1), як і раніше, посідає провідне місце за числом випадків інфікування в усіх підгрупах спостереження (від 9,3% до 26,3%). Проте, найбільшу кількість випадків відмічено у жінок з LSIL та HSIL, на відміну від підгруп з ASCUS ($p < 0,05$).

У пацієнток з ASCUS IA підгрупи кількість випадків інфікування представленими типами ВПЛ зменшилась на 19 (35,2%), в той час, як IB підгрупи – на 3 (10,7%). У респонденток з LSIL ПА підгрупи на 24 (17,8%), а ПБ лише на 6 (8,2%). У жінок з HSIL ША підгрупи – на 4 (8,5%), ШБ – на 1 (5,3%) випадок.

Таким чином, у результаті проведеної запропонованої нами патогенетично обґрунтованої терапії генітоуринарного трихомоніазу, кількість випадків інфікування ВПЛ у пацієнток IA підгрупи була нижчою в 3,3 рази, ніж у IB підгрупі, що проходили традиційну терапію ($p < 0,05$). У жінок з LSIL ПА підгрупи даний показник був нижчим у 2,2 рази ($p < 0,05$), ніж у ПБ, а у разі HSIL ША підгрупи пацієнток - нижчим у 1,6 рази, ніж у ШБ підгрупі ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4.1

Результати ВПЛ-генотипування обстежених пацієнток через 3 місяці від початку терапії (абс, %)

| Тип ВПЛ | I (n=50), випадків -82 до терапії | | | | II (n=118), випадків-208 до терапії | | | | III група (n=32), випадків-66 до терапії | | | |
|---------|-----------------------------------|------|------------------------|-------|-------------------------------------|------|---------------------------|------|--|------|---------------------------|-------|
| | IA (n=33), випадків- 54 | | IB (n=17), випадків-28 | | IIA (n=77), випадків-135 | | IIB (n=41), випадків - 73 | | IIIA (n=23), випадків - 47 | | IIIB (n=9), випадків - 19 | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| 16 | 5 | 9,3 | 3 | 10,7 | 29 | 21,5 | 16 | 21,9 | 12 | 25,5 | 5 | 26,3 |
| 18 | 3 | 5,6 | 2 | 7,1* | 14 | 10,4 | 9 | 12,3 | 8 | 17,0 | 1 | 5,3** |
| 26 | 2 | 3,7 | 1 | 3,6 | 1 | 0,7 | 1 | 1,4* | - | - | 1 | 5,3 |
| 31 | 1 | 1,9 | 1 | 3,6* | 11 | 8,1 | 6 | 8,2 | 3 | 6,4 | 1 | 5,3* |
| 33 | - | - | 1 | 3,6 | 6 | 4,4 | 4 | 5,5 | 3 | 6,4 | 1 | 5,3* |
| 35 | 1 | 1,9 | - | - | 5 | 3,7 | 3 | 4,1 | 2 | 4,3 | - | - |
| 39 | 1 | 1,9 | 1 | 3,6* | 5 | 3,7 | 2 | 2,7* | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 45 | 1 | 1,9 | 1 | 3,6* | 2 | 1,5 | 2 | 2,7* | 2 | 4,3 | 1 | 5,3 |
| 51 | 4 | 7,4 | 3 | 10,7* | 7 | 5,2 | 3 | 4,1 | 2 | 4,3 | 1 | 5,3 |
| 52 | 2 | 3,7 | 1 | 3,6 | 4 | 3,0 | 3 | 4,1 | 2 | 4,3 | - | - |
| 53 | 2 | 3,7 | 1 | 3,6 | 2 | 1,5 | 2 | 2,7* | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 56 | 3 | 5,6 | 2 | 7,1* | 3 | 2,2 | 2 | 2,7 | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 58 | 2 | 3,7 | 1 | 3,6 | 8 | 5,9 | 4 | 5,5 | 2 | 4,3 | 1 | 5,3 |
| 59 | 1 | 1,9 | 1 | 3,6* | 2 | 1,5 | 1 | 1,4 | 1 | 2,1 | - | - |
| 66 | 2 | 3,7 | 2 | 7,1* | 4 | 3,0 | 3 | 4,1 | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 68 | 1 | 1,9 | 1 | 3,6* | 1 | 0,7 | 1 | 1,4* | 1 | 2,1 | - | - |
| 69 | 2 | 3,7 | 1 | 3,6 | 3 | 2,2 | 2 | 2,7 | - | - | 1 | 5,3 |
| 73 | 1 | 1,9 | 1 | 3,6* | 2 | 1,5 | 2 | 2,7* | 1 | 2,1 | - | - |
| 82 | 1 | 1,9 | 1 | 3,6* | 2 | 1,5 | 1 | 1,4 | - | - | 1 | 5,3 |
| Всього | 35 | 64,8 | 25 | 89,3* | 111 | 82,2 | 67 | 91,8 | 43 | 91,5 | 18 | 94,7 |

Примітки: ** ($p < 0,01$)-різниця достовірна між А і Б підгрупами;

* ($p < 0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

Через 6 місяців від початку проведення терапії ВПЛ 26, ВПЛ 33, ВПЛ 35, ВПЛ 39, ВПЛ 45, ВПЛ 52, ВПЛ 56, ВПЛ 58, ВПЛ 59, ВПЛ 66, ВПЛ 68, ВПЛ 69, ВПЛ 73, ВПЛ 82 типів елімінувався в 100% випадків у жінок з ASCUS IA та IB підгруп. У IA підгрупі інфікування ВПЛ 16, ВПЛ 31 та ВПЛ 51 типами мало місце в поодиноких випадках, що склало 1,9%, в той же час у IB підгрупі даний показник був у 3,7 та 1,9 рази вищим ($p < 0,05$), складав 7,1% та 3,6%, відповідно (табл. 5.4.2).

Таблиця 5.4.2

Результати ВПЛ-генотипування обстежених пацієнток через 6 місяців після проведеної терапії (абс, %)

| Тип ВПЛ | I (n=50), випадків-82 до терапії | | | | II (n=118), випадків – 208 до терапії | | | | III (n=32), випадків -66 до терапії | | | |
|---------|----------------------------------|-----|-------------------------|--------|---------------------------------------|------|---------------------------|-------|-------------------------------------|------|---------------------------|------|
| | IA (n=33), випадків -54 | | IB (n=17), випадків- 28 | | IIA (n=77), випадків -135 | | IIB (n=41), випадків - 73 | | IIIA (n=23), випадків -47 | | IIIB (n=9), випадків - 19 | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| 16 | 1 | 1,9 | 2 | 7,1** | 24 | 17,8 | 14 | 19,2 | 10 | 21,3 | 5 | 26,3 |
| 18 | - | - | 1 | 3,6 | 10 | 7,4 | 7 | 9,6 | 5 | 10,6 | 1 | 5,3* |
| 26 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,4 | - | - | 1 | 5,3 |
| 31 | 1 | 1,9 | 1 | 3,6* | 8 | 5,9 | 4 | 5,5 | 3 | 6,4 | 1 | 5,3 |
| 33 | - | - | - | - | 5 | 3,7 | 3 | 4,1 | 2 | 4,3 | 1 | 5,3 |
| 35 | - | - | - | - | 4 | 2,9 | 3 | 4,1* | 1 | 2,1 | - | - |
| 39 | - | - | - | - | 4 | 2,9 | 1 | 1,4* | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 45 | - | - | - | - | 2 | 1,5 | 2 | 2,7* | 2 | 4,3 | 1 | 5,3 |
| 51 | 1 | 1,9 | - | - | 5 | 3,7 | 3 | 4,1 | 2 | 4,3 | 1 | 5,3 |
| 52 | - | - | - | - | 3 | 2,2 | 3 | 4,1* | 1 | 2,1 | - | - |
| 53 | - | - | 1 | 3,6 | 2 | 1,5 | 2 | 2,7* | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 56 | - | - | - | - | 1 | 0,7 | 2 | 2,7** | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 58 | - | - | - | - | 5 | 3,7 | 3 | 4,1 | 2 | 4,3 | - | - |
| 59 | - | - | - | - | 1 | 0,7 | 1 | 1,4* | 1 | 2,1 | - | - |
| 66 | - | - | - | - | 3 | 2,2 | 3 | 4,1* | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 68 | - | - | - | - | 1 | 0,7 | 1 | 1,4* | 1 | 2,1 | - | - |
| 69 | - | - | - | - | 1 | 0,7 | 2 | 2,7** | - | - | 1 | 5,3 |
| 73 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,4 | 1 | 2,1 | - | - |
| 82 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,4 | - | - | - | - |
| Всього | 3 | 5,6 | 5 | 17,9** | 79 | 58,5 | 57 | 78,1* | 35 | 74,5 | 16 | 84,2 |

Примітки: ** ($p < 0,01$)-різниця достовірна між А і Б підгрупами;

* ($p < 0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

Кількість випадків вірусного ураження в жінок ІА підгрупи від початку терапії зменшилась на 41,5%, а у ІБ підгрупі на 21,9%, що вказує на нижчу ефективність традиційної терапії генітоуринарного трихомоніазу майже у 2 рази

($p < 0,05$). У респонденток IIIA та IIIB підгруп спостереження через 6 місяців від початку терапії нами також відмічено позитивні зміни, а саме - зменшення кількості випадків інфікування ВПЛ. Так, у IIIA підгрупі відбулась елімінація ВПЛ 26, ВПЛ 69, ВПЛ 82, у IIIB – ВПЛ 35, ВПЛ 52, ВПЛ 58, ВПЛ 59, ВПЛ 68, ВПЛ 73, ВПЛ 82. Проте, випадків інфікування в IIIA підгрупі залишилось в 1,3 рази менше, ніж у IIIB підгрупі пацієток ($p < 0,05$).

Найвищий ступінь персистенції протягом усього періоду спостереження показав ВПЛ 16 та ВПЛ 18 типів (табл. 5.4.3).

Таблиця 5.4.3

Результати ВПЛ-генотипування обстежених пацієток через 12 місяців після проведеної терапії (абс, %)

| Тип ВПЛ | I (n=50), випадків -82 до терапії | | | | II (n=118), випадків -208 до терапії | | | | III (n=32), випадків-66 до терапії | | | |
|---------|-----------------------------------|-----|-------------------------|-------|--------------------------------------|------|-------------------------|-------|------------------------------------|------|-------------------------|-------|
| | IA (n=33), випадків-54 | | IB (n=17), випадків -28 | | IIA (n=77), випадків-135 | | IIB (n=41), випадків-73 | | IIIA (n=23), випадків-47 | | IIIB (n=9), випадків-19 | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| 16 | 1 | 1,9 | 1 | 3,6* | 5 | 3,7 | 4 | 5,5* | 7 | 14,9 | 2 | 10,5* |
| 18 | - | - | - | - | 2 | 1,5 | 2 | 2,7* | 3 | 6,4 | 1 | 5,3 |
| 26 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 5,3 |
| 31 | - | - | 1 | 3,6 | 3 | 2,2 | 2 | 2,7 | 2 | 4,3 | 1 | 5,3 |
| 33 | - | - | - | - | 2 | 1,5 | 1 | 1,4 | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 35 | - | - | - | - | 2 | 1,5 | 2 | 2,7* | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 39 | - | - | - | - | 1 | 0,7 | 1 | 1,4* | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 45 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,4 | 2 | 4,3 | 1 | 5,3 |
| 51 | - | - | - | - | 2 | 1,5 | 2 | 2,7* | 2 | 4,3 | 1 | 5,3 |
| 52 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 53 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,4 | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 56 | - | - | - | - | 1 | 0,7 | 1 | 1,4* | 1 | 2,1 | - | - |
| 58 | - | - | - | - | 2 | 1,5 | 2 | 2,7* | 1 | 2,1 | 1 | 5,3* |
| 59 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,4 | 1 | 2,1 | - | - |
| 66 | - | - | - | - | 1 | 0,7 | 1 | 1,4* | - | - | 1 | 5,3 |
| 68 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,4 | 1 | 2,1 | - | - |
| 69 | - | - | - | - | 2 | 1,5 | 1 | 1,4 | - | - | - | - |
| 73 | - | - | - | - | 1 | 0,7 | 1 | 1,4* | - | - | 1 | 5,3 |
| 82 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Всього | 1 | 1,9 | 2 | 7,1** | 24 | 17,8 | 24 | 32,9* | 24 | 51,1 | 14 | 73,7* |

Примітки: ** ($p < 0,01$)-різниця достовірна між А і Б підгрупами

*($p < 0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

Необхідно відмітити, що у групах пацієток з LSIL і персистенцією ВПЛ через 12 місяців за результатами ретестування спостерігались зміни вірусного

складу. Окрім змін кількісного складу ВПЛ у деяких пацієнток змінився склад типів, що вірогідно може бути пов'язано з реінфікуванням. Самими стійкими типами ВПЛ у пацієнток з LSIL і HSIL виявились ВПЛ 16, ВПЛ 18, ВПЛ 31, ВПЛ 33, ВПЛ 35, ВПЛ 39, ВПЛ 51, ВПЛ 53, ВПЛ 58. Завдяки проведеній патогенетично обгрунтованій терапії у жінок IA підгрупи відбулась майже тотальна (98,1%) елімінація ВПЛ. У ПА підгрупі залишилось 24 (17,8%) випадки, у ША – 24 (51,1%) від початкового рівня ($p < 0,05$). У підгрупах хворих, що проходили традиційний курс терапії трихомоніазу, також мали місце позитивні зміни, а саме - елімінація ВПЛ. Так, у IB підгрупі залишилось 2 (7,1%) випадки інфікування, що в 3,7 рази є вищим, ніж у IA підгрупі пацієнток ($p < 0,01$). У ПБ підгрупі з 73 випадків до проведення терапії, через 12 місяців мало місце 24 (32,9%), у ШБ – з 19 випадків до 14 (73,7%), що у 1,8 та 1,4 рази є вищим, ніж у жінок, що проходили лікування генітоуринарного трихомоніазу за запропонованою нами методикою ($p < 0,05$).

При порівнянні кількості моно- і множинного інфікування на початку дослідження і через 3 місяці від початку терапії, відмічено превалювання монотипів ВПЛ в 5 разів над множинним інфікуванням у жінок IA підгрупи ($p < 0,01$), в 1,7 рази - в ПА підгрупі ($p < 0,05$) (табл. 5.4.4).

Таблиця 5.4.4

Кількісна характеристика типів ВПЛ у обстежених пацієнток через 3 місяця від початку лікування (абс., %)

| Кількість типів ВПЛ | I група (n=50) | | | | II група (n=118) | | | | III група (n=32) | | | |
|---------------------|----------------|------|-----------|-------|------------------|------|-----------|-------|------------------|------|----------|-------|
| | IA (n=33) | | IB (n=17) | | ПА (n=77) | | ПБ (n=41) | | ША (n=23) | | ШБ (n=9) | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| 1 тип | 25 | 75,8 | 10 | 58,8* | 46 | 59,7 | 17 | 41,5* | 10 | 43,5 | 2 | 22,2* |
| 2 типа | 5 | 15,2 | 6 | 35,3* | 19 | 24,7 | 12 | 29,3 | 9 | 39,1 | 3 | 33,3 |
| 3 типа | - | - | 1 | 5,9 | 6 | 7,8 | 6 | 14,6* | 4 | 17,4 | 2 | 22,2 |
| ≥4 типів | - | - | - | - | 2 | 2,6 | 2 | 4,9* | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* |
| Кількість випадків | 35 | 100 | 25 | 100 | 111 | 100 | 67 | 100 | 43 | 100 | 18 | 100 |

Примітки: ** ($p < 0,01$)-різниця достовірна між А і Б підгрупами
* ($p < 0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

У жінок, що отримували загальноприйнятту терапію ми спостерігали позитивну динаміку лише в ІБ підгрупі. Так, інфікування одним типом ВПЛ превалювало в 1,4 рази у пацієток підгрупи ІБ, порівняно з двома і більше типами ($p<0,05$). В той же час, у жінок підгрупи ІБ множинне інфікування типами ВПЛ зустрічалось в 1,2 рази частіше, ніж з монотипом ($p<0,05$). В ІІА та ІІБ підгрупах поєднання типів ВПЛ зустрічалось в 1,4 і 3 рази частіше, ніж один тип ВПЛ ($p<0,05$). Також необхідно відмітити, що в підгрупі ІІА превалювання монотипів ВПЛ ми спостерігали в 2 рази частіше, ніж у ІІБ підгрупі ($p<0,05$).

Через 6 місяців у всіх пацієток з ASCUS, LSIL і HSIL нами відмічено превалювання одного типу ВПЛ над декількома (табл. 5.4.5). Проте, жінок ІІБ підгрупи з двома типами ВПЛ було в 1,5 рази більше, ніж у ІІА ($p<0,05$), а три типи ВПЛ зареєстровано у 4 (9,8%) пацієток ІІБ підгрупи, на відміну від ІІА підгрупи, де не зареєстровано жодного випадку інфікування трьома і більше типами ВПЛ.

Таблиця 5.4.5

Кількісна характеристика типів ВПЛ у обстежених пацієток через 6 місяців від початку лікування (абс., %)

| Кількість типів ВПЛ | І група (n=50) | | | | ІІ група (n=118) | | | | ІІІ група (n=32) | | | |
|---------------------|----------------|-----|-----------|--------|------------------|------|------------|-------|------------------|------|------------|-------|
| | ІА (n=33) | | ІБ (n=17) | | ІІА (n=77) | | ІІБ (n=41) | | ІІІА (n=23) | | ІІІБ (n=9) | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| 1 тип | 3 | 9,1 | 5 | 29,4** | 51 | 66,2 | 23 | 56,1 | 14 | 60,9 | 5 | 55,5* |
| 2 типа | - | - | - | - | 14 | 18,2 | 11 | 26,8* | 9 | 39,1 | 2 | 22,2* |
| 3 типа | - | - | - | - | - | - | 4 | 9,8 | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* |
| ≥4 типів | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 11,1 |
| Кількість випадків | 3 | 9,1 | 5 | 29,4** | 79 | 84,4 | 57 | 92,7* | 35 | 100 | 16 | 100 |

Примітки: ** ($p<0,01$)-різниця достовірна між А і Б підгрупами

*($p<0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

Що стосується хворих з HSIL, два типи ВПЛ мали в 1,8 рази більше пацієток ІІІА підгрупи, ніж ІІІБ ($p<0,05$). Проте, три типи зустрічались в 2,6 рази частіше у

респонденток ІІБ підгрупи, ніж у ІІА ($p < 0,05$). Також звертає на себе увагу факт відсутності 4 типів і більше у пацієнток ІІА підгрупи, на відміну від ІІБ. Чотири типи ВПЛ мали місце у однієї пацієнтки ІІБ підгрупи, що склало 11,1%.

У пацієнток ІА підгрупи з LSIL через 12 місяців від початку терапії (табл. 5.4.6) виявлено 24 випадки інфікування ВПЛ, з яких – у 16 (20,8%) жінок мав місце 1 тип ВПЛ, у 4 (5,2%) – 2 типи, при цьому три і більше типів не виявлено в жодній респондентки. Отже, із 77 жінок ІА підгрупи у 20 (26,0%) залишився стан персистенції ВПЛ, у 57 (74,0%) відбулась елімінація ВПЛ. У 11 (26,8%) пацієнток підгрупи ІБ з 24 випадків інфікування ВПЛ через 12 місяців від початку терапії виявлено 1 тип ВПЛ, у 2 (4,9%) – 2 типи, у 3 (7,3%) - 3 типи ВПЛ. Таким чином, у 15 (36,6%) пацієнток підгрупи ІБ мала місце персистенція ВПЛ, а у 63,4% відбулась елімінація вірусу, що у 1,2 рази менше, ніж у ІА підгрупі жінок ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4.6

Кількісна характеристика типів ВПЛ у обстежених пацієнток через 12 місяців від початку лікування (абс., %)

| Кількість типів ВПЛ | І група (n=50) | | | | ІІ група (n=118) | | | | ІІІ група (n=32) | | | |
|---------------------|----------------|-----|-----------|--------|------------------|------|-----------|-------|------------------|------|-----------|--------|
| | ІА (n=33) | | ІБ (n=17) | | ІА (n=77) | | ІБ (n=41) | | ІІА (n=23) | | ІІБ (n=9) | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| 1 тип | 1 | 3,0 | 2 | 11,8** | 16 | 20,8 | 11 | 26,8 | 11 | 47,8 | 2 | 22,2* |
| 2 типа | - | - | - | - | 4 | 5,2 | 2 | 4,9 | 5 | 21,7 | 3 | 33,3* |
| 3 типа | - | - | - | - | - | - | 3 | 7,3 | 1 | 4,3 | 2 | 22,2** |
| ≥4 типів | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Кількість випадків | 1 | 3,0 | 2 | 11,8** | 24 | 26,0 | 24 | 39,0* | 24 | 73,8 | 14 | 77,7 |

Примітки: ** ($p < 0,01$)-різниця достовірна між А і Б підгрупами

* ($p < 0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

У ІІА підгрупі 47,8% жінок мали моноінфікування ВПЛ, тоді як у ІІБ їх було в 2,2 рази менше ($p < 0,05$). Зокрема, у ІІБ підгрупі превалювала асоціація типів ВПЛ у 55,5% жінок, що в 2,1 рази більше, ніж у ІІА підгрупі ($p < 0,05$). Позитивним є факт тотальної елімінації ВПЛ у 32 (97%) пацієнток ІА підгрупи, у 15 (88,2%) –

ІБ, у 57 (74%) – ІА, у 25 (61%) – ІБ, у 6 (26,1%) – ІІА та у 2 (22,2%) жінок ІІБ підгрупи.

При аналізі змін вірусного навантаження пацієнток через 3 місяці від початку терапії генітоуринарного трихомоніазу відмічено наступні особливості (табл. 5.4.7). Активність до 3,5Lg превалювала у пацієнток з ASCUS і була діагностована у 82,9% та 56%, відповідно до ІА і ІБ підгруп. Кількість випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення у жінок ІА підгрупи була більшою в 1,5 рази, ніж у ІБ ($p<0,05$). У ІА підгрупі цей показник був у 1,3 рази вищим, ніж у ІБ ($p<0,05$), а у ІІА підгрупі активність до 3,5Lg була в 1,6 рази вищою, порівняно з ІІБ підгрупою ($p<0,05$).

Вірусне навантаження 3,5Lg - 6,5Lg у ІА підгрупі в 2,5 рази зустрічалось рідше, ніж у ІБ ($p<0,05$), проте достовірно не відрізнялось між підгрупами ІІ та ІІІ груп пацієнток, в яких активність вище порогу клінічного значення зустрічалась майже з однаковою частотою ($p>0,05$).

В той же час нами відмічено, що вірусне навантаження більше 6,5Lg у жінок ІБ підгрупи мало місце в 2,8 рази частіше, ніж у ІА ($p<0,05$). Активність вище порогу прогресії мала місце в 2 рази частіше в ІБ підгрупі, ніж у ІА ($p<0,05$) та у ІІБ підгрупі в 1,8 рази частіше, порівняно з ІІА ($p<0,05$).

Таблиця 5.4.7

Розподіл рівня вірусного навантаження у жінок з персистенцією ВПЛІ через 3 місяці від початку терапії (абс., %)

| Вірусне навантаження (Lg на 100 тис. клітин) | ІА (n=33), випадків 35 | | ІБ (n=17), випадків 25 | | ІА (n=77), випадків 111 | | ІБ (n=41), випадків 67 | | ІІА (n=23), випадків 43 | | ІІБ (n=9), випадків 18 | |
|--|------------------------|------|------------------------|------|-------------------------|------|------------------------|-------|-------------------------|------|------------------------|-------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Активність до 3,5Lg | 29 | 82,9 | 14 | 56* | 57 | 51,4 | 27 | 40,3* | 15 | 34,9 | 4 | 22,2* |
| Активність 3,5Lg -6,5Lg | 4 | 11,4 | 7 | 28** | 45 | 40,5 | 29 | 43,3 | 20 | 46,5 | 8 | 44,4 |
| Активність більше 6,5Lg | 2 | 5,7 | 4 | 16** | 9 | 8,1 | 11 | 16,4* | 8 | 18,6 | 6 | 33,3* |

Примітки: ** ($p<0,01$)-різниця достовірна між А і Б підгрупами
* ($p<0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

Через 6 місяців від початку терапії виявлено позитивні зміни щодо рівня вірусного навантаження в усіх пацієток, що пройшли лікування генітоуринарного трихомоніазу (табл. 5.4.8). Так, у I групі обох підгруп спостереження залишились поодинокі випадки вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення та вище порогу клінічного значення при відсутності випадків вірусного навантаження вище порогу прогресії. У ПА підгрупі активність до 3,5Lg зустрічалась у 1,4 рази частіше, ніж у ПБ підгрупі ($p<0,05$), а у ША – в 1,2 рази частіше, порівняно з ШБ підгрупою ($p<0,05$).

Активність 3,5Lg-6,5Lg у пацієток підгрупи ПБ мала місце в 1,4 рази частіше, ніж у ПА ($p<0,05$), в той час як у ША та ШБ підгрупах достовірної різниці щодо вірусного навантаження вище порогу клінічного значення нами не виявлено ($p>0,05$).

Активність більше 6,5Lg була виявлена у 1,7 рази частіше у пацієток ПБ підгрупи, порівняно з ПА ($p<0,05$), а кількість випадків вірусного навантаження вище порогу прогресії у ШБ підгрупі пацієток спостерігалась в 2,2 рази частіше, ніж у ША підгрупі ($p<0,05$).

Таблиця 5.4.8

Розподіл рівня вірусного навантаження у жінок з персистенцією ВПЛІ через 6 місяців від початку терапії (абс., %)

| Вірусне навантаження (Lg на 100 тис. клітин) | ІА (n=33), випадків 3 | | ІБ (n=17), випадків 5 | | ІА (n=77), випадків 79 | | ІБ (n=41), випадків 57 | | ІІА (n=23), випадків 35 | | ІІБ (n=9), випадків 16 | |
|--|-----------------------|------|-----------------------|------|------------------------|------|------------------------|-------|-------------------------|------|------------------------|-------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Активність до 3,5Lg | 2 | 66,7 | 3 | 60,0 | 51 | 64,6 | 27 | 47,4* | 16 | 45,7 | 6 | 37,5* |
| Активність 3,5Lg-6,5Lg | 1 | 33,3 | 2 | 40,0 | 23 | 29,1 | 24 | 42,1* | 15 | 42,9 | 6 | 37,5 |
| Активність більше 6,5Lg | - | - | - | - | 5 | 6,3 | 6 | 10,5* | 4 | 11,4 | 4 | 25* |

Примітка: *($p<0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

Через 12 місяців від початку терапії ми відмітили позитивні зміни в аспекті вірусного навантаження у обстежених жінок I і II груп (табл. 5.4.9). Так, активність нижче порогу клінічного значення залишилась у поодиноких випадках I групи

пацієнок, а вище порогу клінічного значення та вище порогу прогресії не виявлена в жодному випадку. У II та III групах кількість випадків активності вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення не відрізнялась між А і Б підгрупами пацієнок ($p>0,05$).

Кількість випадків вірусного навантаження вище порогу клінічного значення (3,5Lg-6,5Lg) в II і III групах жінок не відрізнялась між підгрупами ($p>0,05$), проте, враховуючи майже вдвічі більшу кількість пацієнок в ПА підгрупі, ніж у ПБ, можна відмітити позитивний ефект запропонованої нами терапії.

Активність більше 6,5Lg не відмічено нами в жодному випадку у пацієнок ПА підгрупи, в ПБ вона залишилась лише в 1 (4,2%) випадку. Вірусне навантаження вище порогу прогресії в ША підгрупі зустрічалось в 3,4 рази рідше, ніж у ПБ підгрупі жінок ($p<0,01$).

Таблиця 5.4.9

Розподіл рівня вірусного навантаження у жінок з персистенцією ВПЛ через 12 місяців від початку терапії (абс., %)

| Вірусне навантаження (Lg на 100 тис. клітин) | IA (n=33), випадків 1 | | IB (n=17), випадків 2 | | IIA (n=77), випадків 24 | | IIB (n=41), випадків 24 | | IIIA (n=23), випадків 24 | | IIIB (n=9), випадків 14 | |
|--|-----------------------|-----|-----------------------|-----|-------------------------|------|-------------------------|------|--------------------------|------|-------------------------|--------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Активність до 3,5Lg | 1 | 100 | 2 | 100 | 17 | 70,8 | 16 | 66,7 | 16 | 66,7 | 8 | 57,1* |
| Активність 3,5Lg - 6,5Lg | - | - | - | - | 7 | 29,2 | 7 | 29,2 | 7 | 29,2 | 4 | 28,6 |
| Активність більше 6,5Lg | - | - | - | - | - | - | 1 | 4,1 | 1 | 4,1 | 2 | 14,3** |

Примітки: ** ($p<0,01$)-різниця достовірна між А і Б підгрупами

*($p<0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

Отже, кількість випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення через 3 місяці від початку запропонованої нами терапії у жінок з ASCUS збільшилась в 1,4 рази ($p<0,05$), вище порогу клінічного значення зменшилась у 2,5 рази ($p<0,05$), а вище порогу прогресії зменшилась у 1,9 рази ($p<0,05$), порівняно з даними до проведення лікування, що свідчить про перерозподіл важкості вірусного навантаження в зв'язку з проведеними заходами. В той же час у жінок, що отримували традиційну терапію, кількість випадків вірусного навантаження нижче

та вище порогу клінічного значення, а також вище порогу прогресії статистично не відрізнялось від показників, які визначені до проведення терапії ($p>0,05$).

У пацієнок з LSIL через 3 місяці від початку запропонованої нами терапії генітоуринарного трихомоніазу ми спостерігали тенденцію до збільшення кількості випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення в 1,4 рази ($p<0,05$), незначне зменшення випадків вище порогу клінічного значення ($p>0,05$), але суттєвим (у 2,2 рази) зменшенням кількості випадків вище порогу прогресії ($p<0,05$), що є надзвичайно важливим з огляду на зменшення онкогенного потенціалу ВПЛ щодо подальшого ураження тканин шийки матки. У жінок, що отримували традиційну терапію, активність вірусного навантаження достовірно не відрізнялась від показників, встановлених до проведення терапії ($p>0,05$).

У жінок з HSIL, які проходили запроповану нами терапію та у тих, які приймали загальноприйнятту традиційну терапію, через 3 місяці спостереження, показники активності вірусного навантаження до 3,5 Lg, що не є клінічно значимими, зросли в 1,9 рази, активність 3,5-6,5 Lg залишилась сталою, не відрізняючись від показників, діагностованих до проведення терапії генітоуринарного трихомоніазу ($p>0,05$), що вказує на більш глибоке ураження тканин шийки матки і персистенцію ВПЛ. Активність вище порогу прогресії зменшилась у 1,8 рази. У пацієнок, що отримували загальноприйнятту терапію, активність клінічно малозначимого, клінічно значимого та вище порогу прогресії достовірно не змінилась, порівняно з показниками, що мали місце до лікування ($p>0,05$).

Через 6 місяців від початку проведення терапії у пацієнок з ASCUS, обох підгруп спостереження ми діагностували поодинокі випадки клінічно значимого вірусного навантаження, в той же час вірусне навантаження вище порогу прогресії не виявлено в жодному випадку, що свідчить про ефективність терапії генітоуринарного трихомоніазу та викликаного ним хронічного цервіциту. У жінок з LSIL, що отримували запроповану нами терапію, нами визначено збільшення кількості випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення в 1,7 рази ($p<0,05$), зменшення випадків вище порогу клінічного значення в 1,6 рази

($p < 0,05$) та зменшення кількості випадків вище порогу прогресії у 2,8 рази ($p < 0,05$). У підгрупі пацієток, що отримували традиційну терапію також відмічено позитивні тенденції: збільшення кількості випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення в 1,3 рази ($p < 0,05$), сталі параметри щодо випадків вище порогу клінічного значення ($p > 0,05$) та зменшення кількості випадків вище порогу прогресії у 1,7 рази ($p < 0,05$).

У жінок з HSIL, що отримували запропоновану нами терапію, визначено збільшення кількості випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення в 2,5 рази ($p < 0,05$), зменшення в 1,3 рази випадків вище порогу клінічного значення ($p < 0,05$) та зменшення кількості випадків вище порогу прогресії у 3,1 рази ($p < 0,05$). У пацієток, що отримували традиційну терапію, нами діагностовано збільшення кількості випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення в 2,1 рази ($p < 0,05$), незначне зменшення випадків вище порогу клінічного значення ($p > 0,05$) та зменшення кількості випадків вище порогу прогресії у 1,4 рази ($p < 0,05$).

Через 12 місяців від початку проведення терапії у жінок з ASCUS обох підгруп визначено поодинокі випадки вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення при відсутності випадків вище порогу клінічного значення та вище порогу прогресії. У пацієток з LSIL, що отримували запропоновану нами терапію, встановлено збільшення кількості випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення в 1,9 рази ($p < 0,05$), зменшення випадків вище порогу клінічного значення в 1,5 рази ($p < 0,05$), відсутність випадків вище порогу прогресії. У жінок, що отримували традиційну терапію, ми виявили збільшення кількості випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення в 1,8 рази ($p < 0,05$), зменшення в 1,5 рази випадків вище порогу клінічного значення ($p < 0,05$) та зменшення кількості випадків вище порогу прогресії у 4,1 рази ($p < 0,05$). У пацієток з HSIL, що отримували запропоновану нами терапію, виявлено збільшення кількості випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення в 3,7 рази ($p < 0,05$), зменшення випадків вище порогу клінічного значення в 1,6 рази ($p < 0,05$), зменшення випадків вище порогу прогресії в 8,5 рази ($p < 0,05$),

порівняно з показниками, отриманими до проведення терапії. У хворих з HSIL, що отримували традиційну терапію, виявлено збільшення кількості випадків вірусного навантаження нижче порогу клінічного значення в 3,1 рази ($p < 0,05$), зменшення випадків вище порогу клінічного значення в 1,6 рази ($p < 0,05$), зменшення випадків вище порогу прогресії в 2,4 рази ($p < 0,05$).

Таким чином, запропонована нами комплексна терапія генітоуринарного трихомоніазу, з використанням ультразвукової кавітації у пацієток з ASCUS, LSIL та HSIL, виявила вищу ефективність, ніж традиційна, в аспекті зменшення кількості випадків інфікування ВПЛ, множинного інфікування (двома і більше типами) ВПЛ та активності вірусного навантаження. Так, протягом усього терміну спостереження ми виявили, що вже через 3 місяці від початку терапії елімінація ВПЛ відбулась у 35,2% жінок з ASCUS, у 17,8% - з LSIL та у 8,5% - з HSIL. Через 6 місяців від початку терапії елімінація ВПЛ мала місце у 94,4% жінок з ASCUS, у 41,5% - з LSIL та у 25,5% - з HSIL. Через 12 місяців від початку терапії елімінацію ВПЛ ми спостерігали у 98,1% пацієток з ASCUS, у 82,2% жінок з LSIL та у 48,9% пацієток з HSIL. В той же час, у хворих з ASCUS, що отримували традиційну терапію, елімінація ВПЛ через 3 місяці відбулась у 10,7% випадків, з LSIL – у 8,2%, з HSIL – у 5,3%. Через 6 місяців елімінація ВПЛ мала місце у 82,1% жінок з ASCUS, у 21,9% пацієток з LSIL та у 15,8% - з HSIL. Через 12 місяців елімінація ВПЛ спостерігалась у 92,9% жінок з ASCUS, у 67,1% пацієток з LSIL та у 26,3% з HSIL. Отже, у жінок, що отримували запропоновану нами терапію, елімінацію ВПЛ через 3 місяці спостереження діагностовано в 3,3 рази частіше у пацієток з ASCUS, в 2,2 рази - з LSIL та у 1,6 рази – з HSIL ($p < 0,05$). Через 6 місяців від початку лікування ми спостерігали елімінацію ВПЛ частіше в 1,1 рази у жінок з ASCUS, у 1,9 разів – з LSIL та у 1,6 рази – з HSIL ($p < 0,05$), ніж у пацієток, що пройшли традиційний курс терапії. Отриманий результат через 12 місяців від початку терапії свідчить, що у пацієток з ASCUS обох підгруп спостереження відбулась повна елімінація ВПЛ. У жінок з LSIL та HSIL, які отримували запропоновану нами терапію, елімінація ВПЛ спостерігалась в 1,2 та 1,9 разів частіше, ніж у пацієток, що проходили курс традиційної терапії ($p < 0,05$).

Кількість жінок з ASCUS, що мали множинне інфікування двома і більше типами ВПЛ та проходили запропоновану нами терапію, через 3 місяці зменшилась у 2,3 рази, з LSIL – у 1,2 рази, з HSIL - у 1,1 рази, порівняно з пацієнтками, що отримували традиційну терапію ($p < 0,05$). Через 6 місяців спостереження у обох підгруп пацієток з ASCUS множинне інфікування ВПЛ не було виявлено. В той же час, у пацієток з LSIL, два і більше типів мали місце в 2 рази рідше ($p < 0,05$), проте з HSIL - статистично не відрізнялись між підгрупами ($p > 0,05$). Через 12 місяців спостереження множинне інфікування ВПЛ мало місце рідше в 2,3 рази у жінок з LSIL та в 2,1 рази – з HSIL, які проходили запропоновану нами терапію, на відміну від пацієток, що лікувались за традиційною методикою ($p < 0,05$).

Кількість випадків вірусного навантаження вище порогу клінічного значення у пацієток з LSIL зменшилась в 1,5 рази ($p < 0,05$) при відсутності випадків вище порогу прогресії. У жінок з HSIL встановлено зменшення випадків вище порогу клінічного значення в 1,6 рази ($p < 0,05$), зменшення випадків вище порогу прогресії в 8,5 рази ($p < 0,05$), порівняно зі значеннями, отриманими до проведення терапії, що у 3,5 рази є вищими, ніж у жінок з HSIL, що отримували традиційну терапію ($p < 0,05$) через 12 місяців спостереження.

5.5. Результати кольпоскопічного обстеження в період посттрихомонадної реконвалесценції

Через 3 місяці від початку проведення терапії у жінок IA підгрупи патологічні кольпоскопічні ознаки спостерігались у вигляді зони трансформації 1 типу у 5 (15,2%) випадках, у IB підгрупі – у 2,7 разів частіше ($p < 0,05$), 2 типу – в 2 (6,1%), у IB підгрупі – в 3,9 разів частіше ($p < 0,05$), випадків зони трансформації 3 типу в IA підгрупі не виявлено, в той же час у IB підгрупі виявлено 1 випадок, що склало 5,9% (табл.5.5.1).

Таблиця 5.5.1

Характеристика кольпоскопічних картин у обстежених пацієнток через 3 місяця від початку терапії (абс., %)

| Кольпоскопічна ознака | | Підгрупи жінок | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------|----------------|------|-----------|--------|------------|------|------------|-------|-------------|------|------------|--------|
| | | IA (n=33) | | IB (n=17) | | IIA (n=77) | | IIB (n=41) | | IIIA (n=23) | | IIIB (n=9) | |
| | | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Зона трансформації 1 типу | | 5 | 15,2 | 7 | 41,2** | 18 | 23,4 | 17 | 41,5* | 4 | 17,4 | 3 | 33,3* |
| Зона трансформації 2 типу | | 2 | 6,1 | 4 | 23,5** | 9 | 11,7 | 6 | 14,6 | 4 | 17,4 | 2 | 22,2 |
| Зона трансформації 3 типу | | 0 | 0 | 1 | 5,9 | 8 | 10,4 | 7 | 17,1* | 3 | 13 | 2 | 22,2* |
| Аномальні кольпоскопічні ознаки 1 ступеня | Тонкий АБЕ | 1 | 3 | 3 | 17,6** | 12 | 15,6 | 9 | 22* | 6 | 26,1 | 3 | 33,3* |
| | Ніжна мозаїка | 1 | 3 | 2 | 11,8** | 8 | 10,4 | 8 | 19,5* | 5 | 21,7 | 2 | 22,2 |
| | Ніжна пунктація | 1 | 3 | 2 | 11,8** | 7 | 9,1 | 8 | 19,5* | 4 | 17,4 | 3 | 33,3* |
| Аномальні кольпоскопічні ознаки 2 ступеня | Щільний АБЕ | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6,5 | 4 | 9,8* | 2 | 8,7 | 2 | 22,2** |
| | Груба мозаїка | 0 | 0 | 1 | 5,9 | 1 | 1,3 | 3 | 7,3** | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* |
| | Груба пунктація | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4,9 | 0 | 0 | 1 | 11,1 |
| Неспецифічні ознаки | Йод-негативний епітелій | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6,5 | 4 | 9,8* | 2 | 8,7 | 2 | 22,2** |
| Ознаки підозрілі на інвазивну карциному | Атипові судини | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Послання ознак АКК | | 0 | 0 | 2 | 11,8 | 2 | 2,6 | 5 | 12,2* | 2 | 8,7 | 2 | 22,2** |
| Ознаки запалення | | 2 | 6,1 | 5 | 29,4** | 7 | 9,1 | 18 | 43,9* | 3 | 13 | 4 | 44,4** |

Примітки: ** ($p < 0,01$)-різниця достовірна між А і Б підгрупами

* ($p < 0,05$) – різниця достовірна між А і Б підгрупами

У пацієнток ІА підгрупи зона трансформації 1 типу визначалась в 18 (23,4%) випадках, у підгрупі ІБ – в 1,8 разів частіше ($p < 0,05$), 2 типу - в 9 (11,7%), в ІІА – в 1,2 рази частіше ($p < 0,05$), 3 типу – у 8 (10,4%) жінок підгрупи ІА та у 1,6 разів частіше ($p < 0,05$) – підгрупи ІІБ. Що стосується пацієнток ІІІА підгрупи спостереження, зону трансформації 1 типу визначали в 4 (17,4%) випадків, в ІІІБ – в 1,9 разів частіше ($p < 0,05$), 2 типу – в 4 (17,4%), що достовірно не відрізнялось від кількості випадків у ІІІБ підгрупі ($p > 0,05$), 3 типу – у ІІІА підгрупі – у 3 (13%) випадків, у ІІІБ – в 1,7 разів частіше ($p < 0,05$).

Наявність АКК 1 ступеня діагностовано у 3 (9,1%) пацієнток ІА та у 7 (41,2%) – ІБ підгрупи, 2 ступеня – не виявлено в жодному випадку в ІА підгрупі, проте в ІБ виявлено у 2 (11,8%) жінок. В ІІА підгрупі АКК 1 ступеня виявлено у 27 (35,1%) випадках, в ІІБ – в 25 (61%). АКК 2 ступеня виявлено в 6 (7,8%) випадках ІІА підгрупи, в 9 (22%) – ІІБ підгрупи. В ІІІА підгрупі АКК 1 ступеня зустрічалося у 15 (65,2%), у ІІІБ – в 6 (66,6%), АКК 2 ступеня – у 3 (13%) жінок ІІІА та у 3 (33,3%)

– ШБ підгрупи. Поєднання ознак АКК у пацієток ІА підгрупи не виявлено, в ІА та ІІА мало місце 2,6% та 8,7% випадків. У ІБ, ІІБ та ІІІБ підгрупах зустрічалося у 11,8%, у 12,2% та у 22,2% випадків.

Тонкий АБЕ виявлявся у пацієток ІБ підгрупи в 5,9 разів частіше ($p < 0,01$), ніж в ІА; в 1,4 рази між підгрупами ІІ групи ($p < 0,05$); в 1,3 рази між підгрупами ІІІ групи ($p < 0,05$). Щільний АБЕ візуалізувався в 6,5% і 9,8% випадків пацієток з ІА і ІІБ підгруп, у 8,7% та 22,2% – ІІА та ІІІБ підгруп спостереження. Ніжна П в І, ІІ і ІІІ групах зустрічалася з однаковою частотою ($p > 0,05$) до проведення терапії. В той же час, через 3 місяці після початку лікування генітоуринарного трихомоніазу, ця ознака мала місце в 3,9 ($p < 0,01$), 2,1 ($p < 0,05$) та 1,9 разів частіше ($p < 0,05$) в ІБ, ІІБ та ІІІБ підгрупах жінок, ніж у ІА, ІІА та ІІІА. Груба П спостерігалася лише у 4,9% жінок ІІБ та 11,1% - ІІІБ підгруп. Ніжна М спостерігалася в 1 (3%), 8 (10,4%) та 5 (21,7%) жінок ІА, ІІА та ІІІА підгруп. В ІБ і ІІБ підгрупах вона зустрічалася в 3,9 ($p < 0,01$) та 1,9 разів частіше ($p < 0,05$), ніж в ІА та ІІА, проте в ІІІА і ІІІБ підгрупах вона мала місце з однаковою частотою ($p > 0,05$). Груба М у пацієток ІА підгрупи не візуалізувалася, виявлена лише у 1 (5,9%) жінки ІБ підгрупи. В той же час у пацієток ІІБ та ІІІБ підгруп вона діагностована в 5,6 ($p < 0,01$) та 2,6 разів частіше, ніж в ІА та ІІА підгрупах ($p < 0,05$). Судинна атипія при кольпоскопії через 3 місяці від початку проведення терапії не виявлялася в жодному випадку. Йод-негативний епітелій мав місце лише у жінок з передраковими станами шийки матки. Водночас він зустрічався в 1,5 ($p < 0,05$) та 2,6 разів частіше ($p < 0,05$) у пацієток ІІБ та ІІІБ підгруп, що проходили традиційну терапію трихомоніазу, ніж ІІА і ІІІА підгруп, що застосовували рекомендовану нами терапію.

Поєднання ознак АКК у пацієток ІІБ та ІІІБ підгруп зустрічалося в 4,7 ($p < 0,01$) та 2,6 разів частіше ($p < 0,05$), ніж у ІІА та ІІІА підгруп. Кольпоскопічні ознаки запалення були виражені значно менше в усіх жінок, що пройшли терапію генітоуринарного трихомоніазу. Проте, у респонденток ІБ підгрупи його діагностовано в 4,8 рази частіше ($p < 0,01$), ніж у ІА. У ІІБ та ІІІБ підгрупах він мав місце частіше в 3,4 рази ($p < 0,01$), ніж у ІІА і ІІІА підгрупах. Наявність запального процесу, що більше виражений в підгрупах Б, ніж підгрупах А, можна пояснити

наслідками проведеної терапії, що спонукала посттрихомонадний бактеріальний вагіноз або дисбіоз піхвового біотопу.

Через 6 місяців від початку терапії нами виявлено позитивні зміни кольпоскопічної картини у пацієнок всіх підгруп спостереження порівняно з попереднім терміном обстеження (табл. 5.5.2).

Таблиця 5.5.2

Характеристика кольпоскопічних картин у обстежених пацієнок через 6 місяців від початку терапії (абс., %)

| Кольпоскопічна ознака | | Підгрупи жінок | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------|----------------|-----|-----------|--------|------------|-----|------------|--------|-------------|-----|------------|--------|-------|
| | | ІА (n=33) | | ІБ (n=17) | | ІІА (n=77) | | ІІБ (n=41) | | ІІІА (n=23) | | ІІІБ (n=9) | | |
| Зона трансформації 1 типу | | 2 | 6,1 | 3 | 17,6** | 7 | 9,1 | 7 | 17,1*1 | 3 | 13 | 2 | 22,2* | |
| Зона трансформації 2 типу | | 0 | 0 | 1 | 5,9 | 1 | 1,3 | 3 | 7,3** | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* | |
| Зона трансформації 3 типу | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4,9 | 0 | 0 | 1 | 11,1 | |
| Аномальні кольпоскопічні ознаки 1 ступеня | Тонкий АБЕ | 1 | 3 | 2 | 11,8** | 5 | 6,5 | 5 | 12,2* | 2 | 8,7 | 2 | 22,2* | |
| | Нижня мозаїка | 0 | 0 | 1 | 5,9 | 3 | 3,9 | 3 | 7,3* | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* | |
| | Нижня пунктація | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1,3 | 2 | 4,9** | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* | |
| Аномальні кольпоскопічні ознаки 2 ступеня | Щільний АБЕ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4,9 | 2 | 8,7 | 2 | 22,2* | |
| | Груба мозаїка | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2,4 | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* | |
| | Груба пунктація | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 11,1 | |
| Неспецифічні ознаки | Йод-негативний епітелій | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4,9 | 2 | 8,7 | 2 | 22,2* |
| Ознаки підозрілі на інвазивну карциному | Атипові судини | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Послання ознак АКК | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 12,2 | 1 | 4,3 | 2 | 22,2** | |
| Ознаки запалення | | 0 | 0 | 2 | 11,8 | 3 | 3,9 | 6 | 14,6** | 2 | 8,7 | 2 | 22,2* | |

Примітки: *-($p < 0,05$) – різниця достовірна між підгрупами А і Б

** -($p < 0,01$) - різниця достовірна між підгрупами А.і Б

Так, у ІА підгрупі жінок із зоною трансформації 1 типу стало в 2,5 рази менше ($p < 0,05$), 2-го і 3-го типу взагалі не було. У ІБ підгрупі пацієнок із зоною трансформації 1-го типу стало в 2,3 рази ($p < 0,05$), 2-го типу – в 4 рази менше ($p < 0,01$), 3-го типу не виявлено. В ІІА підгрупі зменшилась в 2,6 рази ($p < 0,05$), та в 9 разів ($p < 0,01$), відповідно до 1-го і 2-го типів. 3-й тип не виявлявся. В підгрупі ІІБ – в 2,4 рази ($p < 0,05$), в 2,3 рази ($p < 0,05$), та в 3 рази ($p < 0,05$), відповідно до 1-го, 2-го та 3-го типів. У ІІІА підгрупі пацієнок із зоною трансформації 1-го типу стало в 1,3 рази менше ($p < 0,05$), 2-го - в 4 рази ($p < 0,01$), 3-й тип не виявлено. В ІІІБ підгрупі зменшилась кількість пацієнок з 1-м типом в 1,5 рази ($p < 0,05$), з 2-м та 3-

м типом зони трансформації - в 2 рази ($p < 0,05$). Число пацієнок з АКК 1-го ступеня зменшилось в ІА підгрупі в 3 рази ($p < 0,05$), в ІБ підгрупі – в 2,3 рази ($p < 0,05$), в ІІА підгрупі – в 3 рази ($p < 0,05$), в ІІБ – в 2,5 рази ($p < 0,05$), в ІІІА підгрупі – в 3,8 рази ($p < 0,01$), а в ІІІБ – в 2 рази ($p < 0,05$). Кількість жінок з АКК 2-го ступеня в ІА і ІБ, ІІА підгрупах не виявлялась, а у ІІБ підгрупі зменшилась в 3 рази ($p < 0,05$). У пацієнок ІІА і ІІБ підгруп кількість жінок із АКК 2-го типу залишилась сталою ($p > 0,05$). Поєднання ознак АКК залишилось у 2 (12,2%) пацієнок ІІБ підгрупи, у 1 (4,3%) – ІІА та у 2 (22,2%) ІІБ підгрупи. Кількість жінок із йод-негативним епітелієм в ІІБ підгрупі зменшилась в 2 рази ($p < 0,05$), в той же час залишалась сталою у жінок ІІА і ІІБ підгруп ($p > 0,05$). В ІА, ІБ та ІІА підгрупах пацієнок із йод-негативним епітелієм шийки матки нами не виявлено. Ознаки запального процесу залишились у 2 (11,8%) жінок ІБ, 3 (3,9%) -ІІА, 6 (14,6%) ІІБ, 2 (8,7%) – ІІА та 2 (22,2%) пацієнок ІІБ підгруп, що є в 2,5 рази, 2,3 рази, 3 рази, 1,5 рази та 2 рази менше ($p < 0,05$), ніж у попередній термін спостереження.

Таблиця 5.5.3

Характеристика кольпоскопічних картин у обстежених пацієнок через 12 місяців від початку терапії (абс, %)

| Кольпоскопічна ознака | | Підгрупи жінок | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------|----------------|---|-----------|---|------------|-----|------------|------|------------|-----|-----------|--------|--------|
| | | ІА (n=33) | | ІБ (n=17) | | ІІА (n=77) | | ІІБ (n=41) | | ІІА (n=23) | | ІІБ (n=9) | | |
| Зона трансформації 1 типу | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2,6 | 3 | 7,3* | 2 | 8,7 | 2 | 22,2* | |
| Зона трансформації 2 типу | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2,4 | 0 | 0 | 1 | 11,1 | |
| Зона трансформації 3 типу | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Аномальні кольпоскопічні ознаки 1 ступеня | Тонкий АБЕ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 7,3 | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* | |
| | Нижня мозаїка | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2,4 | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* | |
| | Нижня пунктація | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Аномальні кольпоскопічні ознаки 2 ступеня | Щільний АБЕ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2,4 | 0 | 0 | 1 | 11,1 | |
| | Груба мозаїка | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | Груба пунктація | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Неспецифічні ознаки | Йод-негативний епітелій | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4,9 | 1 | 4,3 | 2 | 22,2** |
| Ознаки підозрілі на інвазивну карциному | Атипові судини | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Поєднання ознак АКК | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4,3 | 1 | 11,1* | |
| Ознаки запалення | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 7,3 | 1 | 4,3 | 2 | 22,2** | |

Примітки: *-($p < 0,05$) – різниця достовірна між підгрупами А і Б

** -($p < 0,01$) - різниця достовірна між підгрупами А і Б

Через 12 місяців від початку терапії у всіх (100%) пацієнок І групи обох

підгруп відмічалась кольпоскопічна норма (табл. 5.5.3), також як і у пацієток ІА підгрупи, яка у 2 (2,6%) випадках поєднувалась із зоною трансформації 1-го типу. В підгрупі ІБ у 4 (9,8%) спостерігалась АКК 1-го типу, в 1 (2,4%) - 2-го типу, у 3 (7,3%) жінок виявлені ознаки запалення. В ІІІ групі кольпоскопічна картина залишалась патологічно зміненою у 2 (8,7%) жінок ІІІА підгрупи і у 3 (33,3%) – ІІІБ підгрупи, кількість яких була в 3,8 рази вищою ($p < 0,05$). Йод-негативний епітелій, поєднання ознак АКК та ознак запального процесу мали місце у 2,6 рази частіше у пацієток ІІІБ, ніж ІІІА підгрупи спостереження ($p < 0,05$).

5.6. Результати цитоморфологічного дослідження шийки матки в період посттрихомонадної реконвалесценції

Атипові плоскі клітини невизначеного генезу визначались у всіх пацієток І групи до проведення терапії. Цитологічні ознаки хронічного цервіциту мали місце майже у всіх проведених дослідженнях. Через 3 місяці від початку терапії генітоуринарного трихомоніазу ми отримали об'єктивну картину, що підтверджує зниження вірусного навантаження після успішно проведеної терапії. У пацієток ІА підгрупи заключення «ASCUS» залишилось лише в 9,1% випадків, у ІБ – в 23,5%, тобто у 2,6 рази частіше ($p < 0,05$) (табл. 5.6.1). Через 6 місяців від початку лікування в усіх пацієток ІА підгрупи ASCUS не виявлялись, проте у ІБ групі їх зареєстровано у 11,8% випадків і лише через 12 місяців всі жінки представленої підгрупи виявились здоровими, з результатом PAP тесту NILM.

Що стосується пацієток з LSIL, у ІА підгрупі через 3 місяці від початку терапії 62,3% жінок мали заключення PAP тесту NILM, а через 6 місяців їх кількість зросла до 75,3%, через 12 місяців – до 94,8%. На відміну від жінок ІА підгрупи, у ІБ підгрупі пацієток через 3 місяці залишилось 58,5% жінок з LSIL, через 6 - кількість їх зменшилась до 36,6%, через 12 – до 14,6%, всі інші – 41,5%, 63,4%, 85,4%, відповідно до терміну обстеження, перейшли у категорію здорових жінок з цитологічним заключенням NILM.

Таблиця 5.6.1

Результати цитологічного дослідження у обстежених жінок після проведеної терапії (абс., %)

| Результати цитології | Підгрупи жінок | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------------------------------------|------|------------|-------|-------------|------|-------------|-------|--------------|------|-------------|-------|
| | ІА, (n=33) | | ІБ, (n=17) | | ІІА, (n=77) | | ІІБ, (n=41) | | ІІІА, (n=23) | | ІІІБ, (n=9) | |
| | Через 3 місяці від початку терапії | | | | | | | | | | | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| NILM | 30 | 90,9 | 13 | 76,5* | 48 | 62,3 | 17 | 41,5* | - | - | - | - |
| ASCUS | 3 | 9,1 | 4 | 23,5* | - | - | - | - | - | - | - | - |
| LSIL | - | - | - | - | 29 | 37,7 | 24 | 58,5* | 2 | 8,7 | - | - |
| HSIL | - | - | - | - | - | - | - | - | 21 | 91,3 | 9 | 100 |
| | Через 6 місяців від початку терапії | | | | | | | | | | | |
| NILM | 33 | 100 | 15 | 88,2 | 58 | 75,3 | 26 | 63,4* | - | - | - | - |
| ASCUS | - | - | 2 | 11,8 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| LSIL | - | - | - | - | 19 | 24,7 | 15 | 36,6 | 4 | 17,4 | - | - |
| HSIL | - | - | - | - | - | - | - | - | 19 | 82,6 | 9 | 100 |
| | Через 12 місяців від початку терапії | | | | | | | | | | | |
| NILM | 33 | 100 | 17 | 100 | 73 | 94,8 | 35 | 85,4 | 21 | 91,3 | 8 | 88,9 |
| ASCUS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| LSIL | - | - | - | - | 4 | 5,2 | 6 | 14,6* | - | - | - | - |
| HSIL | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 8,7 | 1 | 11,1* |

Примітка: *-($p < 0,05$) – різниця достовірна між підгрупами А і Б

У жінок з HSIL підгрупи, що застосовувала запропоновану нами терапію, через 3 місяці у 2 (8,7%) пацієнок результатом PAP тесту визначено LSIL, через 6 місяців кількість таких жінок склала 4 (17,4%), що є, на нашу думку, надзвичайно важливим позитивним результатом. Що стосується ІІІБ підгрупи хворих, які застосовували традиційну терапію, такого позитивного результату досягти не вдалося: через 3 та 6 місяців від початку проведення традиційної терапії всі 9 (100%) жінок мали результати PAP тесту - HSIL.

Таким чином, запропонована нами комплексна терапія генітоуринарного трихомоніазу, з застосуванням методу ультразвукової кавітації, дозволила значно покращити результати цитологічного скринінгу, починаючи з 3-х місяців спостереження. Проте, через 3 місяці у 21 (91,3%) пацієнтки з HSIL ІІІА підгрупи і

9 (100%) ШБ підгрупи взята біопсія. Через 6 місяців 19 (82,6%) респонденткам ША і 9 (100%) - ШБ підгруп проведено радіохвильову ексцизію шийки матки. При гістологічному дослідженні виявлено картину, характерну для плоскоклітинного інтраепітеліального ураження високого ступеня та хронічну запальну інфільтрацію субепітеліальних тканин.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Диндар О.А., Никонюк Т.Р., Неймарк О.С. Використання ультразвукової кавітації для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі геніальної папіломавірусної інфекції асоційованої з трихомоніазом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне, 2020. - Випуск 2 (46). - С. 41-48. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219471](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219471)
2. Курченко А.І., Бенюк В.О., Потебня Г.П., Кобись В.Л., Тацький О.Ф., Неймарк О.С. Роль екзогенних пептидів у відновленні повноцінної імунної відповіді в умовах вторинного імунодефіциту. Здоров'є жінчини. 2017.1(117):89-97. <https://doi.org/10.15574/HW.2017.117.89>
3. Неймарк С.Л., Неймарк О.С. Опыт применения эпигаллокатехин-3-галлата с индол-3-карбинолом у пациенток с высокой папилломавирусной нагрузкой // Збірник наукових праць Асоц. акуш.-гінек. України. Київ: «Поліграф плюс», 2013. - С. 288-290.
4. Неймарк О.С., Диндар О.А., Амріта Гаргі. Ефективність застосування методу ультразвукової кавітації у жінок репродуктивного віку з генітоуринарним трихомоніазом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією на тлі папіломавірусної інфекції. Ukrainian scientific medical youth journal, 2023, Supplement 3 (140).- С.75-76. *(Дисертанту належить виконання частини досліджень, збір клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).* <https://mmj.nmuofficial.com>.

РОЗДІЛ 6.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сьогоднішній день встановлено, що ураження шийки матки у вигляді цервікальної інтраепітеліальної неоплазії є найбільш небезпечним проявом папіломавірусної інфекції. Проблема менеджменту ЦІН привертає увагу лікарів різного фаху, що пояснюється високою контагіозністю і тенденцією до зростання частоти даного захворювання, здатністю деяких типів ВПЛ ініціювати злоякісні процеси. Незважаючи на існування в даний час чіткої концепції щодо фонових та диспластичних процесів шийки матки, а також надійного і доступного скринінгу, передрак і РШМ залишається актуальною проблемою сучасної гінекології, що обумовлено поліетіологічністю даного патологічного стану та невизначеністю багатьох ланок патогенезу. На сучасному етапі вважається, що у разі асоційованих з ВПЛ інфекцій, повної елімінації вірусу з організму досягти неможливо, тому зрозумілою є потреба у лікуванні супутніх інфекційних захворювань геніталій, зокрема викликаних трихомонадною інвазією, яка сприяє розвитку ЦІН, що призведе до зменшення умов щодо маніфестації ПВІ і, як наслідок небезпеки виникнення злоякісного процесу. Методика лікування трихомонадної інфекції з застосуванням ультразвукової кавітації з метою руйнування патологічної біологічної плівки у поєднанні з антипротозойною терапією, на наше переконання, дозволить швидше і надійніше позбавити пацієнтку від трихомонадної інфекції, сприятиме зниженню вірусного навантаження, тим самим поліпшить ефективність лікування ЦІН і зменшить ймовірність розвитку РШМ.

На основі проведеного ретроспективного клініко-статистичного аналізу архівного матеріалу 392 медичних карт амбулаторних хворих жіночих консультацій Святошинського району м. Києва та «Клініка-Профімед» (м. Київ) із хронічним цервіцитом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, що пройшли терапію з використанням різних методів та схем, нами дана оцінка в аспекті прогнозування основних чинників ризику розвитку передракових захворювань шийки матки, а саме: соціальний статус домогосподарок ($p < 0,05$),

регулярне вживання алкогольних напоїв ($p < 0,001$), наявність в анамнезі доброякісних пухлин яєчників ($p = 0,016$) та внутрішньоматкової патології ($p = 0,003$), гідросальпінксу або сактосальпінксу ($p = 0,011$), дисбіозу вагінального біотопу ($p < 0,001$), мікоплазменної ($p = 0,002$), уреоплазменної ($p = 0,003$), герпес-вірусної ($p < 0,001$) та хламідійної інфекції ($p = 0,043$), деструктивне лікування шийки матки ($p < 0,001$), наявність пологів ($p < 0,001$), а також кесарева розтину в анамнезі ($p = 0,003$), ранніх та пізніх мимовільних викиднів ($p < 0,001$), артифіційних абортів ($p < 0,001$), невикористання контрацепції ($p < 0,001$), використання гормональних методів, внутрішньоматкової контрацепції або календарного методу ($p < 0,001$), що може вказувати на безпосередній негативний вплив перенесених патологічних станів на збільшення частоти і тяжкості уражень шийки матки у даної категорії жінок.

У більшості ретроспективно обстежених пацієнток спостерігався симбіоз декількох факторів ризику. Безпосередня взаємодія їх між собою та системний негативний вплив на організм може створювати передумови для розвитку інтраепітеліальних неоплазій шийки матки, що доводить необхідність стратифікації пацієнток груп ризику щодо виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, потребує менеджменту патології шийки матки у разі наявності ВПЛ та *Trichomonas vaginalis* та буде сприяти підвищенню ефективності діагностики, лікування та попередженню розвитку рецидивів дисплазій епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку.

На проспективному етапі, у відповідності до мети, проведено комплексне обстеження 200 жінок репродуктивного віку з хронічним цервіцитом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки, обумовленою ВПЛ, на тлі генітоуринарного трихомоніазу, які звернулись за допомогою на клінічну базу кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «КНП КМПБ№3» та ТОВ «Клініка - Профімед», м. Київ. Усіх пацієнток розподілено на три групи: I група включала 50 (25%) жінок з ASCUS; II група складалась із 118 (59%) жінок з LSIL (ЦІН I); у III групу увійшло 32 (16%) пацієнтки з HSIL (ЦІН II). Контрольну групу склали 50 соматично та клінічно

здорових жінок з цитологічним заключенням ТІПІ (NILM) та без наявної сечо-статевої інфекції.

Для пацієнток з LSIL та HSIL характерним був старший вік, порівняно з респондентками з ASCUS ($p < 0,05$) та контрольної групи ($p < 0,01$), превалювали жінки у незареєстрованому шлюбі ($p < 0,05$), відносились до неорганізованих верств населення ($p < 0,05$), мали короткий інтервал між віком менархе і віком статевого дебюту ($p < 0,05$), пацієнтки, які в анамнезі мали більшу кількість вагітностей, абортів та пологів ($p < 0,05$), запальних захворювань органів малого тазу ($p < 0,05$), інфекцій, що передаються статевим шляхом ($p < 0,05$), порушення менструального циклу ($p < 0,05$), інтенсивність табакопаління більше 10 цигарок на день ($p < 0,05$) і, в багатьох випадках, відсутність контрацепції ($p < 0,05$). Збір анамнезу та вивчення скарг жінок усіх груп спостереження забезпечили ефективність клінічної діагностики, яка в свою чергу визначила доцільність проведення лабораторних досліджень в рамках теми дисертаційної роботи.

Результати гравіметричних досліджень виявили збільшення кількості виділень зі статевих шляхів в 2,6 рази та їх патологічний характер у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ та генітоуринарного трихомоніазу ($p < 0,01$) внаслідок тканьової деструкції слизової піхви під впливом вагінальних патогенів. Кислотність піхвового вмісту була вищою в 1,2 рази ($p < 0,05$), показник амінного тесту в 13 разів ($p < 0,01$), концентрація білка в 2,3 рази ($p < 0,05$), ніж у здорових жінок, що свідчить про наявність запального процесу і розвиток трихомонадного дисбіозу піхви та не залежить від ступеня ураження шийки матки ($p > 0,05$). Аналіз мінерального обміну ПВ у респонденток з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ у разі трихомонадної інвазії визначив зниження концентрації іонів міді в 1,7 рази ($p < 0,05$), заліза в 1,9 рази ($p < 0,05$), кальцію в 1,6 рази ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі жінок, що пов'язано з гіперколонізацією анаеробними мікроорганізмами та забезпеченням пластичних та енергетичних потреб *Trichomonas vaginalis*. При оцінці активності ферментів виявлено зростання рівня лужної фосфатази в 3,7 рази ($p < 0,05$), креатинфосфокінази - у 10,6 разів ($p < 0,01$), АсАТ у 6,5 рази ($p < 0,01$), АлАТ у 9,1 рази ($p < 0,01$), лактатдегідрогенази у 5,4 рази ($p < 0,01$), α -амілази в 3,3

рази ($p < 0,05$) в основних групах пацієнок порівняно з показниками здорових жінок, що пов'язано з ерозивними ураженнями шийки матки, викликаними активацією цитолітичних процесів і підвищенням рН піхвового вмісту у разі запального пошкодження клітин. При дослідженні неспецифічної резистентності у пацієнок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ПВІ та трихомоніазу встановлено зниження середнього значення вмісту sIgA, що викликано порушенням функціональної активності плазматичних клітин.

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі ВПЛ та генітоуринарним трихомоніазом мають місце суттєві порушення біохімічних показників та неспецифічної резистентності піхвового вмісту, що свідчить про патологію основних видів клітинного метаболізму. Зміни у складі піхвового вмісту визначають відповідні особливості функціональної активності епітелію піхви і складу вагінального біотопу. Дисбіоз піхви, в свою чергу, є підґрунтям до розвитку персистенції ВПЛ з тенденцією до формування тяжких форм ЦІН та РШМ.

При бактеріологічному обстеженні, окрім моноінфікування умовно-патогенною мікрофлорою у пацієнок обстежених груп мала місце асоціація мікроорганізмів. Так, в I основній групі у 13 (26%) випадках виявлено асоціацію умовно-патогенних мікроорганізмів, в II основній групі - у 21 (17,8%) пацієнтки, в III – у 6 (18,8%). При порівняльному аналізі асоціації мікроорганізмів в трьох основних групах не отримано статистично значимої різниці ($p > 0,05$). В той же час, асоціація умовно-патогенних мікроорганізмів мала місце частіше в 13 разів, у 8,9 рази та у 9,4 рази у хворих з ASCUS, LSIL та HSIL, ніж у контрольній групі жінок ($p < 0,05$).

Результати генотипування ВПЛ, визначення кількості випадків множинного інфікування ВПЛ, вивчення активності вірусного навантаження ВПЛ, виявили достовірну різницю у пацієнок з ASCUS, LSIL і HSIL, яка вказує на збільшення кількості випадків інфікування, в тому числі високоонкогенними типами ВПЛ, випадків множинного інфікування та рівня активності вірусного навантаження, що прямо пропорційно залежить від важкості ураження шийки матки. Генотипування

на ВПЛ у жінок репродуктивного віку з генітоуринарним трихомоніазом виявило превалювання в 1,6 та 1,9 рази ВПЛ 16 та ВПЛ 18 типу ($p < 0,05$), ВПЛ 31 типу в 3,8 ($p < 0,01$) та 2,5 рази ($p < 0,05$), ВПЛ 33 типу в 2,4 та 2,5 рази ($p < 0,05$), а множинне ВПЛ-інфікування діагностовано у 2,6 ($p < 0,05$) та 3,9 рази частіше ($p < 0,01$) у разі LSIL та HSIL. У жінок репродуктивного віку з папіломавірусною та трихомонадною інфекцією клінічно значуще вірусне навантаження виявлено в 1,7 рази частіше у разі LSIL та HSIL ($p < 0,05$), а вірусне навантаження вище порогу прогресії в 1,6 рази частіше у хворих з LSIL ($p < 0,05$), у 2 рази частіше у жінок з HSIL, ніж з LSIL ($p < 0,05$) та у 3,2 рази частіше у пацієток з HSIL, ніж з ASCUS ($p < 0,05$).

Кольпоскопічно в 90%, 86,4% та 90% обстежених жінок з ASCUS, LSIL та HSIL спостерігалась картина запального процесу, превалювання аномальних кольпоскопічних ознак у разі LSIL і HSIL, а також поєднання аномальних кольпоскопічних картин, що діагностовано в 6 разів частіше, ніж у жінок з ASCUS ($p < 0,01$).

Цитоморфологічно у 92% жінок атипові плоскі клітини невизначеного генезу, у 72% - плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня, у 65,6% - плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня поєднувались з цитологічними ознаками вірусного ураження епітелія та запального процесу.

В динаміці лікування та подальшого спостереження 200 обстежених пацієток I, II та III груп розподілено на дві підгрупи в залежності від запропонованого комплексу терапії - основна (А) та порівняння (Б). Основну підгрупу склали 133 жінки, які застосовували розроблений і запропонований нами алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Із них IA підгрупа – 33 жінки з результатами PAP тесту та традиційного цитологічного заключення - ASCUS, IIA – 77 пацієток з LSIL (ЦІН I), IIIA – 23 жінки з HSIL (ЦІН II). До групи порівняння увійшло 67 хворих, що отримували традиційну терапію щодо *Trichomonas vaginalis*, з яких IB підгрупа – 17 жінок з результатами PAP тесту ASCUS, IIB – 41 пацієтка з LSIL (ЦІН I), IIIB - 9 жінок з HSIL (ЦІН II).

Розроблений патогенетично обґрунтований алгоритм заходів у жінок з

ASCUS, LSIL та HSIL на тлі папіломавірусної і трихомонадної інфекції визначив нормоценоз піхви у жінок основних підгруп спостереження частіше у 4,6; 4,9 та 6,3 рази, ніж у підгрупах порівняння ($p < 0,01$).

Бактеріальний вагіноз і перехідний тип мазка діагностовано рідше в 5,7 та 3,5 рази ($p < 0,01$) у пацієток, що отримували запропоновану нами терапію. У разі ASCUS та LSIL відмічено кольпоскопічно нормокартину, у пацієток з HSIL – аномальну кольпоскопічну картину 1-го типу.

Цитологічно у всіх пацієток з ASCUS визначено тип NILM, в 1,5 рази зменшення кількості випадків LSIL ($p < 0,05$) та в 1,2 рази HSIL ($p < 0,05$) у жінок основних підгруп. Запропонована нами комплексна терапія генітоуринарного трихомоніазу, з застосуванням методу ультразвукової кавітації, дозволила значно покращити результати цитологічного скринінгу, починаючи з 3-х місяців спостереження. Проте, через 3 місяці у 21 (91,3%) пацієтки з HSIL IIIA підгрупи і 9 (100%) IIIB підгрупи взята біопсія. Через 6 місяців 19 (82,6%) респонденткам IIIA і 9 (100%) - IIIB підгруп проведено радіохвильову ексцизію шийки матки. При гістологічному дослідженні виявлено картину, характерну для плоскоклітинного інтраепітеліального ураження високого ступеня та хронічну запальну інфільтрацію субепітеліальних тканин.

ВИСНОВКИ

1. У жінок репродуктивного віку з папіломавірусною інфекцією та генітоуринарним трихомоніазом виявлено достовірну залежність між розвитком інтраепітеліальної неоплазії шийки матки та наявністю в анамнезі: доброякісних пухлин яєчників ($p=0,016$), внутрішньоматкової патології ($p=0,003$), запальних захворювань геніталій ($p=0,011$), інфекцій, що передаються статевим шляхом ($p=0,002$), дисбіозу вагінального біотопу ($p<0,001$), деструктивного лікування шийки матки ($p<0,001$), пологів ($p<0,001$), мимовільних викиднів ($p=0,003$), артифіційних абортів ($p<0,001$), шкідливих звичок ($p<0,001$) та відсутність контрацепції ($p<0,001$).

2. Порушення основних видів клітинного метаболізму у жінок з інтраепітеліальною неоплазією на тлі папіломавірусної інфекції та генітоуринарного трихомоніазу полягали у підвищенні кислотності піхвового вмісту в 1,2 рази ($p<0,05$), показника амінного тесту в 13 разів ($p<0,01$), концентрації білка в 2,3 рази ($p<0,01$), зниження концентрації іонів міді в 1,7 рази ($p<0,01$), заліза в 1,9 рази ($p<0,01$), кальцію в 1,6 рази ($p<0,05$), зростання рівня лужної фосфатази в 3,7 рази ($p<0,05$), креатинфосфокінази у 10,6 рази ($p<0,01$), АсАТ у 6,5 рази ($p<0,01$), АлАТ у 9,1 рази ($p<0,01$), лактатдегідрогенази у 5,4 рази ($p<0,05$), α -амілази в 3,3 рази ($p<0,05$), зниженням в 1,9 рази рівня sIgA ($p<0,05$).

3. Генотипування на ВПЛ у жінок репродуктивного віку з генітоуринарним трихомоніазом виявило превалювання в 1,6 та 1,9 рази ВПЛ 16 та ВПЛ 18 типу ($p<0,05$), ВПЛ 31 типу в 3,8 ($p<0,01$) та 2,5 рази ($p<0,05$), ВПЛ 33 типу в 2,4 та 2,5 рази ($p<0,05$), а множинне ВПЛ-інфікування діагностовано у 2,6 ($p<0,05$) та 3,9 рази частіше ($p<0,01$) у разі LSIL та HSIL.

4. У жінок репродуктивного віку з папіломавірусною та трихомонадною інфекцією клінічно значуще вірусне навантаження виявлено в 1,7 рази частіше у разі LSIL та HSIL ($p<0,05$), а вірусне навантаження вище порогу прогресії в 1,6 рази частіше у хворих з LSIL ($p<0,05$), у 2 рази частіше у жінок з HSIL, ніж з LSIL ($p<0,05$) та у 3,2 рази частіше у пацієток з HSIL, ніж з ASCUS ($p<0,05$).

5. Кольпоскопічно в 90%, 86,4% та 90% обстежених жінок з ASCUS, LSIL та HSIL спостерігалась картина запального процесу, превалювання аномальних кольпоскопічних ознак у разі LSIL і HSIL, а також поєднання аномальних кольпоскопічних картин, що діагностовано в 6 разів частіше, ніж у жінок з ASCUS ($p < 0,01$). Цитоморфологічно у 92% жінок атипіві плоскі клітини невизначеного генезу, у 72% - плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня, у 65,6% - плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня поєднувались з цитологічними ознаками вірусного ураження епітелія та запального процесу.

6. Розроблений патогенетично обгрунтований алгоритм заходів у жінок з ASCUS, LSIL та HSIL на тлі папіломавірусної і трихомонадної інфекції сприяв відновленню нормоценозу піхви частіше у 4,6; 4,9 та 6,3 рази ($p < 0,01$). Бактеріальний вагіноз і перехідний тип мазка діагностовано рідше в 5,7 та 3,5 рази ($p < 0,01$). У разі ASCUS та LSIL відмічено кольпоскопічно нормокартину, у пацієток з HSIL – аномальну кольпоскопічну картину 1-го типу. Цитологічно у всіх пацієток з ASCUS визначено тип NILM, в 1,5 рази зменшення кількості випадків LSIL ($p < 0,05$) та в 1,2 рази HSIL ($p < 0,05$).

7. Ефективність і безпечність розробленого алгоритму підтверджено фактом тотальної елімінації вірусу папіломи людини у пацієток з ASCUS і в 1,2 та 1,9 разів частіше у жінок з LSIL та HSIL ($p < 0,05$), зниженням кількості випадків клінічно значимого вірусного навантаження в 1,3 рази при LSIL ($p < 0,05$), вірусного навантаження вище порогу прогресії в 3,4 рази при HSIL ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Аналіз результатів власних досліджень та систематизація даних літератури щодо причин розвитку інтраепітеліальної неоплазії шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції та трихомонадної інвазії дозволяють рекомендувати наступне:

1. У хворих генітоуринарним трихомоніазом, з метою діагностики і моніторинга захворювання, доцільним є проведення досліджень біохімічних параметрів піхвового вмісту, функціональної активності епітелія і мікробіоти піхви.
2. Для прогнозування розвитку посттрихомонадного дисбактеріозу піхви необхідним є визначення секреторного імуноглобуліну А у вагінальному вмісті.
3. Призначення антитрихомонадних препаратів потребує попереднього дослідження бактеріологічної чутливості до них, з подальшим використанням їх відповідно отриманим результатам, у вигляді системних лікарських форм і місцевих лікарських засобів, введених за допомогою методу ультразвукової кавітації.
4. Жінкам з *Trichomonas vaginalis* проводити тестування на інші ППСШ, включаючи ВІЛ, сифіліс, гонорею та хламідіоз. Через високий рівень повторного зараження серед всіх сексуально активних жінок, яким проведено лікування, рекомендується повторне дослідження на *Trichomonas vaginalis* не пізніше, ніж через 3 місяці після початку лікування незалежно від лікування сексуального партнера.
5. Якщо повторне обстеження через 3 місяці є неможливим, проводити обстеження кожного разу, коли пацієнтка звертатиметься до лікаря; спостереження має тривати до 12 місяців після початку лікування.
6. Варто активно втілювати заходи первинної (пропаганда здорового способу життя, ВПЛ-вакцинація) і вторинної (ВПЛ-скринінг, виділення груп ризику, лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом та хронічних запальних захворювань геніталій) профілактики ВПЛ-асоційованих інтраепітеліальних неоплазій шийки матки.
7. У разі рецидивуючої інфекції слід шукати причину, оскільки більшість рецидивуючих інфекцій, ймовірно, є результатом повторного зараження. Повторне

тестування можна розглядати у випадках стійкого або рецидивуючого трихомоніазу з культивуванням, бажано визначення чутливості. Якщо використовується МАНК, його не слід проводити раніше ніж через 3 тижні після завершення лікування через можливе виявлення залишкових нуклеїнових кислот, що не має клінічного значення.

8. Діагностика, направлена на прогнозування розвитку цервікальної неоплазії, має базуватися на комплексному цервікальному скринінгу, що передбачає проведення розширеної кольпоскопії, рідинної цитології, ПЛР-тестування ВПЛ високого канцерогенного ризику з визначенням активності вірусного навантаження.

9. Для профілактики рецидивування, хворі після лікування інтраепітеліальної неоплазії шийки матки підлягають як цитологічному контролю (цитологія традиційна/рідинна цитологія) через 6, 12, 24 місяців, так і ВПЛ-генотипуванню через 12 місяців і кольпоскопії при ASCUS на тлі ВПЛ.

10. Для лікування інтраепітеліальних неоплазій на тлі ВПЛ, доцільним є використання хірургічного лікування (радіохвильова ексцизія). Критеріями ефективності хірургічного лікування слід вважати відсутність аномальних кольпоскопічних картин, цитологічно - NILM, бактеріоскопічно I-й або II-й ступінь чистоти вагінальної флори, повна елімінація ВПЛ, патогенної мікрофлори, мікробіологічно суттєве зменшення загальної бактеріальної маси й відновлення мікроекології піхви та нормалізація показників локального імунітету.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абашева С.Н., Алексеев Б.М., Артемчук Л.В., Барасий Л.А., Бойко И.В. Лабораторный справочник «СИНЭВО» [Киев]; 2015. 867 с.
2. Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Зотова М.А., Летяева О.И. Ассоциация вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска с сопутствующими урогенитальными инфекциями вирусно-бактериальной природы [Интернет]. [цитировано 2020 Авг 10]. Доступно: <http://www.dermatology.ru/collections/assotsiatsiya-virusa-papillomy-cheloveka-vysokogo-katserogennogo-riska-s-soputstvuyushchi>
3. Адамчук Н.В. Порівняльні аспекти використання гормональної контрацепції у молодих жінок з ектопією шийки матки, які не народжували. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.; 2015. (кн.6, ч. 1).
4. Айзятюлов Ю.Ф. Современные аспекты комплексной терапии папилломатозной вирусной инфекции. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2014;(2):111-4.
5. Аномальні вагінальні виділення. Клінічна настанова, заснована на доказах // Державний експертний центр МОЗ України. 2022. – с. 158.
6. Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Архангельская П.А., Малек А.В. Возможности оценки прогноза развития преинвазивных неоплазий шейки матки с помощью новейших молекулярно-биологических методов // Вопросы онкологии. - 2016. - № 3. - С.397-400.
7. Белокриницкая Т.Е, Туранова О.В., Фролова Н.И. Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста. Гинекология. 2018. № 2. С. 51–54.
8. Бенюк В.О. Корекція дисбіотичних станів у жінок фертильного віку / В.О. Бенюк., О.А. Щерба, Л.Д. Ластовецька [та ін.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Рівне: ПП Естери, 2017. – Вип. 2(40) – С. 9–15.

9. Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Ластовецька Л.Д., Неймарк О.С. Роль мікст-інфекції в генезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій // Медичні аспекти здоров'я чоловіка. №3 - 2018.- С.42-48
10. Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Полтава: Полімет; 2003. 320 с. 5
11. Бобрицкая В.В., Грищенко О.В., Черняк О.Л. Природные механизмы иммунитета в процессе элиминации вирусной инфекции. Здоровье женщины. 2017;(1):44-9.
12. Бойчук А.В., Шадріна В.С., Сопель В.В., Худобяк В.О. Сучасні аспекти діагностики патологічних процесів шийки матки в жінок із ендокринним непліддям. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;(2):31-5.
13. Бойчук Ю.Б. Клініко-діагностичні аспекти і імунний статус у хворих на патологію шийки матки на тлі мікст-інфекції та папіломи вірусу людини / Ю.Б. Бойчук, А.Ю. Франчук, А.В. Бойчук // Збірник наукових праць Асоц. акуш.-гінек. України. - Київ: «Поліграф плюс», 2013. - С. 38-41.
14. Бондар Г.В., Антипова С.В. Вибрані лекції з клінічної онкології: навч. посібник / за ред. акад. АМН України проф. Г.В. Бондаря і проф. С.В. Антипової. - Луганськ: ВАТ Луганська обласна друкарня, 2020. – 560 с.
15. Бондар Г.В., Щепотіна І.Б. Алгоритми сучасної онкології / ред. І.Б. Щепотіна, акад. АМН України. - К.: Книга плюс, 2019 - 304 с.
16. Бондаренко Г.М., Мавров Г.І., Осінська Т.В., Унучко С.В. та інш. Перинатальна інвазія *Trichomonas vaginalis*, як проблема репродуктивної медицини // Журнал Національної Академії медичних наук України. 2016. Т. 22. № 3–4. С. 368–376. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_3-4_11
17. Боровиков И.О., Холина Л.А., Кравцова Е.И., Авакимян В.А. Сравнительный анализ вирусологического исследования и определения маркеров пролиферации у пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальным интраэпителиальным поражением легкой степени. Современ. проблемы науки и образования. 2016;(6):574.

18. Бургхардт, Э. Кольпоскопия : атлас и руководство / Э. Бургхардт, Г. Пикель, Ф. М. Жирарди. - М.: Медицинская литература, 2011. - 168 с.
19. Бурьяк Д.В. Прогнозирование и клинические факторы риска цервикальной неоплазии у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией. Репродуктив. здоровье. Восточ. Европа. 2013;(2):28-35.
20. Волошина Н.Н., Званцева Э.Д. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии у пациенток с ВПЧ-инфекцией в репродуктивном возрасте. Здоровье женщины. 2017;(9):51-8.
21. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel / Э.А. Вуколов. – М.: ФОРУМ, 2008. – 464 с.
22. Вязовая, А.А. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом полимеразно-цепной реакции при поражениях цервикального эпителия / А.А. Вязовая, Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова с соавт. // Клиническая лабораторная диагностика. -2013.-№8.-С. 24-26.
23. Громова А.М. Система атестації та обліку кольпоскопічних маркерів цервікальної патології в діагностиці передраку шийки матки /А.М. Громова, Е.І. Крутікова // Збірник наукових праць Асоц. акуш.-гінек. України. - Київ: «Поліграф плюс», 2013. - С. 97-99.
24. Диндар О.А., Никонюк Т.Р., Неймарк О.С. Використання ультразвукової кавітації для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі геніальної папіломавірусної інфекції асоційованої з трихомоніазом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне, 2020. - Випуск 2 (46). - С. 41-48.
25. Дола О.Л., Лакатош В.П., Антонюк М.І. Показники місцевого імунітету у жінок з персистуючою формою латентної папіломавірусної інфекції шийки матки після вакцинації проти вірусу папіломи людини. Лікар. справа. Врачеб. дело. 2018;(3/4):41-6.
26. Долгушин И.И., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Ахматова А.Н. Содержание цитокинов в цервикальной слизи женщин с

хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, в зависимости от вирусной нагрузки. Цитокины и воспаление. 2010;9(4):20-2.

27. Дорохова О.В. Експресія Ki67, p16INK4a та p53 як показник онкогенної трансформації та ймовірності прогресії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій. Морфологія. 2007;1(1):45-55.

28. Дранник Г.Н., Курченко А.И., Дранник А.Г. Иммуная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики. Киев: Полиграф Плюс; 2009. 141 с.

29. Дубинина В.Г. Дифференцированный подход к ведению пациенток с физиологической эктопией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека / В.Г. Дубинина, А.А. Пацков // Збірник наукових праць Асоц. акуш.-гінек. України. - Київ: «Поліграф плюс», 2013. -С. 131-134.

30. Ершов В.А., Чирский В.С., Вязовая А.А., Нарвская О.В., Лисянская А.С. Активность процессов пролиферации и апоптоза при интеграции ДНК вируса папилломы человека 16-го типа в цервикальный эпителий. Арх. патологии. 2013;75(2):16-9.

31. Жабченко І.А. Сучасні погляди на профілактику та лікування інфекцій сечовидільних шляхів / І.А. Жабченко, І.С. Міщенко, Т.М. Коваленко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «ЮСТОН», 2015. – С. 94-100.

32. Жук С.И. Десквамированные эндотелиоциты как маркер дисфункции и повреждения эндотелия при интраэпителиальных поражениях шейки матки / С. И. Жук, О. А. Таран // Акушерство, гинекология и неонатология Армении. 2014.-Vol. 8.-№1.С. 42-47.

33. Жук С.И. Преимущества конической биопсии для диагностики патологических процессов шейки матки/ С. И. Жук, О. А. Таран, А. Н. Кошмеринская// Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2014. - №5 (35). - С. 24 - 30.

34. Жук С.І. Особливості перебігу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії в асоціації з бактеріальним вагінозом / С.І. Жук, О.А. Таран, Т.В. Лобастова // Збірник

- наукових праць Асоц. акуш.-гінек. України. - Київ: «Поліграф плюс», 2014.-С. 156-159.
35. Жук С.І., Таран О.А. Роль імуногістохімічного дослідження в діагностиці цервікальної інтраепітеліальної неоплазії різного ступеня важкості
36. Жук С.І., Таран О.А., Кошмеринська А. М. Дослідження біоценозу генітального тракту, методом ПЛР у режимі реального часу з використанням тест-системи «Фемофлор» //: Метод, рекомендації. - Київ. 2013. - 24с.
37. Жук С.І. Характеристика біоценозу генітального тракту у жінок з патологією шийки матки / С. І. Жук, О. А. Таран, А. М. Кошмеринська, В. С. Лаврентюк, О. В. Шамрай // Здоров'є жінчини. - 2013. - №8 (84). - С.128 - 130.
38. Зинченко И.А. Предраковые заболевания, которые ассоциируются с вирусом папилломы человека (обзор литературы). Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2011;(2):92-5.
39. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии. Эффектив. фармакотерапия. 2013;(18):54-61.
40. Інформаційний центр щодо HPV ICO/IARC (2023) [Електронний ресурс].
41. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н., Кожурина Е.В. Роль профилактики осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2012;14(1):75-81.
42. Кедрова, А. Г. Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А. Г. Кедрова, С. А. Леваков, М. Д. Царенко // Опухоли жен. репродуктив. системы. – 2016. – № 2. – С. 77-82.
43. Кіндратів Е.О. Особливості локального імунітету шийки матки при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії, асоційованої з папіломавірусною інфекцією у жінок із розладами репродуктивної функції. Буковинський медичний вісник. – 2015.Т.19, № 3 – с.58-61.

44. Кіндратів Е.О. Оцінка експресії маркера клітинної адгезії при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії в залежності від виду безпліддя. Морфологія. – 2017. Т.11, №1 – с. 25-32.
45. Клинышкова Т.В., Буян М.С. Особенности CIN при персистирующей папилломавирусной инфекции. Тавр. мед.-биол. вестн. 2017;20(2 вып 2):51-7.
46. Ковалюк Т.В., Бенюк С.В., Неймарк О.С. Клініко-анамнестичні предиктори розвитку патології шийки матки // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. -2018. - №2 (42). – С. 108-112.
47. Кондратюк В.К., Горбань Н.Є., Коблош Н.Д. Аспекти лікування захворювань шийки матки, асоційованих із папіломавірусною інфекцією. Мед. аспекти здоров'я жінки. 2017;(2):35-42.
48. Клінічна настанова, заснована на доказах (проект). Урогенітальна трихомонадна інфекція//Державний експертний центр МОЗ України. 2017.- с.36.
49. Кравчук І.В. Аналіз змін клітинної та гуморальної ланок імунної системи у жінок з генітальною вірусною інфекцією під впливом комплексного лікування. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;(1):131-5.
50. Кравчук І.В. Імуногістохімія в діагностиці інтраепітеліальних уражень шийки матки вірусного генезу / І.В. Кравчук // Збірник наукових праць Асоц. акуш.-гінек. України. - Київ: «Поліграф плюс», 2014. - С. 202-206.
51. Кулагина Н.В. Патология шейки матки, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: учеб. пособие. СПб.; 2016. 44 с.
52. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик: пер. с англ. / под ред. В.П. Леонова. - М.: Практическая медицина, 2011. - 480 с.
53. Ломова Н. А. и др. Иммуномодулирующая терапия при папилломавирусной инфекции половых органов // Фарматека. – 2016. – № 12.– С. 40-45.
54. Лоя Н.О. Деякі особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із деструктивними методами лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій в анамнезі. Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія: Медицина. 2015;(1):182-4.

55. Лукьянчук О.В. Оценка состояния эпителия шейки матки у пациенток с легкой дисплазией эпителия шейки матки с учетом поражения ВПЧ / О.В. Лукьянчук, Н.Г. Кузева // Збірник наукових праць Асоц. акуш,- гінек. України. - Київ: «Поліграф плюс», 2014. - С. 223-224.
56. Луценко Н.С. Комплексное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с HPV-инфекцией / Н.С. Луценко, И.А. Евтерева, М.Н. Киосова // Здоровье женщины. - 2013. - №5 (81).-С. 128.
57. Мавров Г.І., Осінська Т.В., Щербакова Ю.В., Курушин Д.Д. та інш. Інфекції, що передаються статевим шляхом, у пенітенціарній системі (аналіз наукових публікацій та власні дані) // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2021. № 2, С. 79–84.
58. 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>
59. Манжура Е.П. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации. Здоровье женщины. 2016; 5 (111): 19 – 25.
60. Международное агентство по изучению рака [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>.- [Дата обращения: 1.04.2020].
61. Меликкаsumова Н.А. Сравнительная динамика клинических показателей на фоне низкочастотной ультразвуковой и лазерной терапии у женщин с эктопией шейки матки / Н.А. Меликкаsumова Н.А. // Здоровье женщины. - № 1 (67). - 2012. - С. 172-174.
62. Минкина Г.Н. Гомональные контрацептивы и риск цервикальной неоплазии / Г.Н. Минкина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии-2013. - Т.12, №1. - С. 56-63.
63. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации: учеб. пособие для мед. ин-тов [2-е изд. перераб. и доп.] / О.П. Минцер, Б.Н. Уваров, В.В. Власов. – К.: Вища школа. 1991 – 270 с.

64. Мотузюк І.М, Сидорчук О.І., Костюченко Є.В. Злоякісні захворювання жіночих статевих органів: сучасний стан проблеми: підручник/ за ред. І.М. Мотузюк, О.І. Сидорчук, Є.В. Костюченко, 2019. – 254с.
65. Національний консенсус щодо ведення пацієнок з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією. Здоровье женщины. 2017;(7):16-24.
66. Неймарк С.Л., Неймарк О.С. Опыт применения эпигаллокатехин-3-галлата сіндол-3- карбинолом у пацієнок с високою папілломавірусною навантажкою // Збірник наукових праць Асоц. акуш.-гінек.України. Київ: «Поліграф плюс», 2013. - С. 288-290.
67. Обоскалова, Т. А. Иммунокоррекция кавитированными ультразвуком растворами в комплексном лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Т. А. Обоскалова, И. Н. Кононова, Е. С. Ворошилина // Урал. мед. журн. – 2013. – № 03 (108). – С. 46-51.
68. Пестрикова, Т. Ю. Онкобелок E7 – маркер персистенции папилломавирусной инфекции у пациенток с хроническим цервицитом / Т. Ю. Пестрикова, Ю. О. Панфилова // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 3. – С.47-50 .
69. Пестрикова, Т. Ю. Чувствительность патогенной микрофлоры цервикального канала к антибактериальным препаратам у пациенток с хроническим цервицитом и вирусом папилломы человека / Т. Ю. Пестрикова, Ю. О. Панфилова // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С.18-21.
70. Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Татарчук Т.Ф., Зелинский А.А. Папилломавирусная инфекция у женщин - диагностика и профилактика: пособие для практикующих врачей. Одесса: ТЭС; 2011. 79 с.
71. Потапов В.О., Стрельцова Т.Р. Стан рецепторного апарату епітелію шийки матки у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини, що застосовують оральну контрацепцію. Мед. перспективи. 2007;12(3):55-60.
72. Потапов В.О., Шпонька О.В., Гавриш Л.П., Білодід О.О. Епідеміологія та чинники ризику дисплазії й раку шийки матки. Мед.-соц. проблеми сім'ї. 2013;18(3):55-62.

73. Прилепская В.Н., Гусаков К.И. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний: достижения и перспективы. Мед. оппонент. 2019;(3):45-9.
74. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. Теоретические и практические аспекты. Мед. совет. 2016;(12):120-5.
75. Прилепская, В.Н. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова // Акушерство и гинекология. - 2014. - №3(35).-С. 28-33.
76. Рак в Україні 2018-2019. Бюлетень Національного канцер-реєстру України: у № 21 / Федоренко З.П. та ін.; за ред. в.о.директора Національного інституту раку д-ра мед.наук Шипка А.Ф. Київ, 2020. 56-60 с.
77. Роговская С. И., Липовая Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – М.:Status Praesens, 2016. – 832 с.
78. Рыкова О.В. Рак шейки матки и цитологический скрининг: выдача результатов ПАП-теста в соответствии с системой Бетесда [2001] /О.В. Рыкова // Медицинские аспекты здоровья женщины. - №4 (90). - 2015. -С. 62-65.
79. Саврун С.С. Диагностика и лечение дисплазий шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / [С.С. Саврун, І.І. Чермак, А.А. Квартальный, С.В. Иваненко] // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. - Київ-Луганськ. - Випуск 28, 2014.-С. 34-41.
80. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Иммунологические показатели при моноинфекции вирусом папилломы человека и сочетанной папилломавирусной и урогенитальной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2014;4(3):241-8.
81. Суханова А.А., Сиротинская Г.И., Соколова Е.И. Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины. Акушерство. Гинекология. Генетика. 2016. № 2 (2). С. 12–22. http://nbuv.gov.ua/UJRN/agg_2016_2_2_4

82. Суханова А.А., Сідорова І.В., Сиротинська Г.І., Бурка О.А. Епідеміологія ВПЛ-інфекції в Україні. Репродуктив. ендокринологія. 2016;(6):39-44.
83. Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. и др. Современный подход к первичному цервикальному скринингу (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(3):47-53 [Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I. et al. Modern approach to primary cervical cancer screening (literature review). Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(3):47- 53. doi:10.29413/ ABS.2018-3.3.7. (in Russ.)].
84. Федоренко З. П. та ін.; за ред. в.о.директора Національного інституту раку д-ра мед.наук Шипка А. Ф. Рак в Україні 2019-2020. Бюлетень Національного канцерреєстру України: у № 22 / Київ, 2021. 50-54 с.
85. Федоренко З. П. та ін.; за ред. в.о.директора Національного інституту раку д-ра мед.наук Шипка А. Ф. Рак в Україні 2020-2021. Бюлетень Національного канцерреєстру України: у № 23 / Київ, 2022. 60-64 с.
86. Центр громадського здоров'я МОЗ України (2022). СКРИНІНГ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ТА РАННЄ ВИЯВЛЕННЯ ХВОРОБИ. URL: <https://www.phc.org.ua/news/skrining-raku-shiyki-matki-ta-ranne-viyavlennyakhvorobi>
87. Шибанова А.И., Кошмагамбетова М.Ч. Пути повышения эффективности скрининга женщин по выявлению ранних форм рака шейки матки. Лаб. медицина. 2017;(1 ЕБ):34-6.
88. Acheampong L.K., Effah K., Amuah J.E., Tekpor 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.
89. Ananyeva M. M. Etiological and pathogenetic aspects of nonspecific bacterial vaginosis. Zaporozhye Medical Journal. 2018. Vol. 20, No. 3 (108). P. 432–436.
90. 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.

91. 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.
92. Bardova K. O. Possible ways to correct damage in case of nonspecific vaginitis. *Clinical Immunology. Allergology. Infectology*. 2016. No. 7 (96). P. 23–26.
93. Bebneva T.N., Dobretsova T.A. Mixed vaginal infections: a new ideology. Nonspecific vaginal infections in the practice of an obstetrician-gynecologist: a newsletter / ed.V. E. Radzinsky, A. M. Savicheva. M., 2016. 24 p.
94. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology / J. Bentley, J. Bentley, M. Bertrand // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2012. – 77 V.34. – P.1188–1202.
95. Benyuk V. O. et al. Peculiarities of the transition and complex treatment of mixed infections of the uterine tract and cervix *Healthy Ukraine*. 2013 No. 22 (323). P. 47–48.
96. Benyuk V. O., Shcherba O. A. The microecosystem of penis in women of reproductive age and methods of correction. *Women's health* 2017. N. 8 (124). P. 44–50.
97. Benyuk VO, Shcherba OA, Lastovetskaya LD Functional state of the vaginal mucosa in bacterial vaginosis and its correction. *Women's health*. 2017. No.9 (125). P. 77–80.
98. Bondarenko G. M. et al. Actual approaches to the treatment of vulvovaginitis, taking into account the antibiotic resistance of infectious agents / *ScientificJournal«ScienceRise: MedicalScience»*. 2016.N. 9 (5). P. 19–25.
99. Bruni L., Diaz M., Castellsague X. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. // *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (15): P. 1790.
100. Bysaha NIu. Obstetric and perinatal aspects of benign pathology of the cervix. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Serii Medytsyna*. 2015;1(51):178–82.
101. Cancer attributable to infections International Agency for Research on Cancer (IARC) (2018) [Internet]. GLOBOCAN.

102. Castle P.E., Kinney W.K., Xue X. [et al.] Role of Screening History in Clinical Meaning and Optimal Management of Positive Cervical Screening Results // J Natl Cancer Inst. – 2019. – V.111(8). – P.820-827.
103. Cervical cancer. World Health Organization (WHO). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (date of access: 07.05.2023).
104. Chang J.H., Ryang Y.S., Kim S.K., Park J.Y. Trichomonas vaginalis induced apoptosis in RAW 267,7 cells is regulated through Bel - xL, but not Bel -2// Parasite Immunol.- 2004.- N3.- P. 141 - 150.
105. Chang J.H., Ryang Y.S., Morio T. et al. Trichomonas vaginalis inhibits proinflammatory cytokine production in macrophages by suppressing NF-kappa B activation II Moï. Cells.- 2004.- N2.- P. 177 - 185.
106. Chen W.L., Chen J.F., Zhong X.R. et al. Ultrastructural and immunohistochemical studies on Trichomonas vaginalis adhering to and phagocytizing genitourinary epithelial cells //Clin. Med. J. (Engl.).- 2004.- 117 (3).-P.376-381.
107. Chen Z. et al. Evolution and taxonomic classification of alpha-papillomavirus 7 complete genomes: HPV18, HPV39, HPV45, HPV59, HPV68 and HPV70 // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – e72565.
108. Chesson H.W., Dunne E.F., Hariri S., Markowitz L.E. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. Sex Trans Dis. (2014) 41:660–4. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000193.
109. Cohen C.E., Gilmour C, Mandilia S., McLean K.A. Microscopy and culture for Trichomonas vaginalis: are both required?//Int.J.STD.AIDS.-2006.-N.6.-P.418-420.
110. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020; 245: 143-148. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>.
111. Crossnoe C.R., Germanas J.P., Le Magueres P et. Al The crystal structure of Trichomonas Vaginalis ferredoxin provides insight into metranidazole activation II J. Moï. Biol.- 2002.- N.2.- P.503 - 518.

112. Crouch M.L., Benchimol M., Alderete J.F. Binding of fibronectin by *Trichomonas vaginalis* is influenced by iron and calcium.- 2001.- N.3.- P. 131 -144.
113. Cubie H.A. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. 2013 Oct;445(1-2):21-34.
114. Cudmore S.L., Dedgaty K.L., Hayward - Mc Clellan S.F. et al. Treatment of infections caused by metranidazole - resistant *Trichomonas vaginalis*// *Clin. Microbiol. Rev.*- 2004.- N.4 .- P. 783 - 793.
115. Das S., Huengsbeg M., ShahmaneshM. Treatment failure of vaginal trichomoniasis in clinical practise II *Int. J. STD AIDS*.- 2005.- N4.- P.284 -286.
116. Dunne R.L., Dunn L.A., Upcroft P. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis* II *Cell. Res.*- 2003.- N.13 (4).- P. 239-349.
117. Dyndar O., Neimark O., Nykoniuk T. Modern trends in the bacterial vaginosis treatment. // *Trends in the development of modern scientific thought. Abstracts of X International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada, November 23-26, 2020.* - P. 314-317.
118. Dyndar O.A., Beniuk V.O., Neymark O.S., Kovaliuk T.V., Nykoniuk T.R. Features of biochemical and non-specific resistance factors of vaginal contents in urogenital trichomoniasis in women with intraepithelial neoplasia of the cervix against the background of papillomavirus infection // *Репродуктивна ендокринологія, 2022.* - №2(60). – SCOPUS. Q4.
119. Dyndar O.A., Neimark O.S., Nykoniuk T.R. Modern approaches of cervical intraepithelial neoplasia treatment with the background of genital papillomavirus infection associated with trichomoniasis. / *International Science Conference «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects».* Lublin, Republic of Poland, February 26-27, 2021. - P. 48-51.
120. 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.
121. Escobar N., Plugge E. Prevalence of human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in imprisoned women worldwide: a

- systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2020. Vol.74. № 1. P.95–102. doi: 10.1136/jech-2019–212557.
122. Fedorych P.V., Mavrov G.I., Osinska T.V., Shcherbakova Y.V. Protozoan genital invasions caused by the representatives of *Trichomonas* and *Giardia* / *Wiadomo ci Lekarskie*. 2020. Vol.123. № 2. P. 380–383.
123. Feng R.M., Smith J.S., et al. Risk of high-risk human papillomavirus infection and cervical precancerous lesions with past or current trichomonas infection: a pooled analysis of 25,054 women in rural China / *J Clin Virol*. 2018. Vol. 99–100. P. 84–90.
124. 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.
125. Fung H.B., Doari T.L. Tinidazole: a nitroimidazole antiprotozoal agent // *Clin. Ther.*-2005.- N.12.- P. 1859 - 1854.
126. Ghosh I., Muwonge R., Mittal S., et al. Association between high risk human papillomavirus infection and co-infection with *Candida* spp. and *trichomonas vaginalis* in women with cervical premalignant and malignant lesions//*J Clin Virol*. 2017;87:43–8.
127. Girardi, F. O. *Burghardt's Colposcopy and cervical Pathology* / F. Girardi, O. Reich, K. Tamussino. – 4th ed. – Stuttgart : Thieme; 2014. – 240 p.
128. Golyanovsky OV, Mehedko VV, Budchenko MA Modern approaches to the treatment of bacterial vaginosis and mixed nonspecific vaginitis. *Women's health*. 2017. No 8 (124). P. 89–95.
129. Gorbunova O. V. Bacterial vaginosis: modern approach to healing. *News of medicine and pharmacy "Reproductology. Obstetrics. Gynecology. Urology"*. 2018. P. 671.
130. Gorshkova O. V., Chizhova G. V., Molodtsova L. Yu., Morozova O. N. Ways to optimize the treatment of vaginal infections on an outpatient basis. *Medical advice*. 2018. No. 13. P. 130–134.
131. Gravitt P. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency / P. Gravitt, R. Winer // *Viruses*. – 2017. – V.9. – P.267.

132. Habey D., Ackers J., Abu-Sarcodie Y. *Trichomonas vaginalis* infection// *Sex. Transm. Infect.*- 2006.- Vol.82.- N.14.- P.26 -27.
133. Hesselink A.T., Meijer C.J., Poljak M., Berkhof J., van Kemenade F.J., van der Salm M.L., et al. Clinical validation of the Abbott RealTime High Risk HPV assay according to the guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol.* 2013 Jul;51(7):2409-10.
134. 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.
135. Hinderfeld A.S., Phukan N., Bär A.K., Robertson A.M., et al. Cooperative interactions between *trichomonas vaginalis* and associated bacteria enhance Paracellular permeability of the Cervicovaginal epithelium by dysregulating tight junctions / *Infect Immun.* 2019. Vol.87. № 5. P. e00141–19.
136. 3. Hollman D, Coupey SM, Fox AS, Herold BC. Screening for *Trichomonas vaginalis* in high-risk adolescent females with a new transcription-mediated nucleic acid amplification test (NAAT): associations with ethnicity, symptoms, and prior and current STIs. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:312-6
137. HPV and Pap Test Results: Next Steps after an Abnormal Cervical Cancer Screening Test National Cancer Institute. URL: <https://www.cancer.gov/types/cervical/screening/abnormal-hpv-pap-testresults> (date of access: 10.05.2023).
138. 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.
139. Ishida H., Kasajima A., Fujishima F., Akaishi R., Ueki S., et al. HPV 16 in highly malignant esophageal carcinomas: the correlation with clinicopathological factors and human papillomavirus infection / *Virchows Arch.* 2021.Vol.478. № 2. P.219–229. doi: 10.1007/s00428–020–02865-x. Epub 2020 Jun 16.PMID: 32556556

140. Javed A, Parvaiz F, Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns. *Microb Pathog.* 2019; 127: 21-30. doi: 10.1016/j.micpath.2018.11.046.
141. Jesus J.B., Vannier-Santos M.A., Britto C. *Trichomonas vaginalis* virulence against epithelial cells and morphological variability: the comparison between a well-established strain and a fresh isolate. *Parasitol. Res.* 2004; 93: 369 - 377.
142. Jones A. Bacterial Vaginosis: A Review of Treatment, Recurrence, and Disparities. *The Journal for Nurse Practitioners.* 2019; 15(6): 420-423. <http://doi.org/10.1016/j.nurpra.2019.03.010>.
143. Kindrativ EO. Features of local immunity of the cervix in cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection in women with disorders of reproductive function. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 2015;19(3):58–61.
144. Kleinsorge F. HPV infection in women: Diagnostics, treatment and the relevance of vaccination // *Urologe A.* – 2018. V.57(12). – P.1445-1451.
145. Klimnyuk S. I., Mikhailishin G. I., Malanchuk L. M. Microbiological features of bacterial vaginosis in women of different age categories and ways of microbiological correction. *Health benefits of clinical and experimental medicine.* 2019. N. 3. P. 21–31.
146. Kombe Kombe A.J., Li B., Zahid A., Mengist H.M., Bounda G.A., Zhou Yand Jin. T. (2021) Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Frontiers in public health* 8, 552028.
147. Korol TM, Havryliuk AO, Shabala YuO. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN, cervical dysplasia), pathogenetic mechanisms of development, modern methods of diagnosis and treatment. *Visnyk morfolohii.* 2016;22(2):415–7.
148. Krutikova EI, Hromova AM. Quantitative papillomavirus load of the mucous membrane of the cervix in cervical intraepithelial neoplasia as a criterion for the effectiveness of complex preoperative therapy. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy.* 2017:151–5.
149. Kuzmenko A. N. Features of the biota of the urogenital tract of women of reproductive age with nonspecific vulvovaginitis. *Dermatology and venereology.* 2015. N.3 (69). P. 36–43.

150. Kuznetsova I. V., Shikh E. V. Aerobic vaginitis: terminological news and choice of empiric therapy. *Women's health*. 2018. N.5 (131). P. 23–25.
151. Lantsman T., Seagle B. L., Yang J. et al. Association between Cervical Dysplasia and Adverse Pregnancy Outcomes // *Am J Perinatol.* – 2020. V.37(9). – P. 947-954.
152. 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.
153. Lisovskaya E. V., Khilkevich E. G. Current trends in the treatment of bacterial vaginosis. *Medical advice*. 2018. No. 7. P. 106–111.
154. Ma X, Wu M, Wang C et al. The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. *Reprod Health*. 2022; 19, 21. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01292-8>.
155. Major A. L., Dvořák V., Schwarzová J., Skřivánek A., Malík T., Pluta M., Mayboroda I., & Grandjean E. M. (2021). Efficacy and safety of an adsorbent and anti-oxidative vaginal gel on CIN1 and 2, on high-risk HPV, and on p16/Ki-67: a randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, 303(2), 501–511. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05816-8>.
156. Malanchuk L. M., Malanchuk S. L., Nessio T. A. Vaginal microbiota as a way to restore balance in dysbiosis. *Women's health*. 2016. No. 2 (108). P. 107–111.
157. Mali B.N., Hazari K.T., Mecerji P.K. Interaction between *Trichomonas vaginalis* and human spermatozoa in the genital tract: Papanicolaou-stained cervical smear findings HeLa cells // *Acta Cytol.* - 2006. - Vol.50. - N.3. - P.357-359.
158. Malova I. O., Afanasyeva I. G., Gusevskaya K. A. Acute vaginitis of mixed etiology: a modern approach to treatment. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2019. Vol. 7, No. 4. P. 79–86.
159. Mammen- Toben A., Wilson J.D. Management of metranidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* - a new approach II *Int. J. STD AIDS* - 2005. - N16 (7). - P.488-490.
160. Mayorov M.V. Vaginal biocenosis and genital infections: features of local treatment / *Medical aspects of women's health*. 2018. No 7–8 (120–121). P.25–32.

161. Mead J.R., Fernandez M., Romangoli P.A., Secjr W.E. Use of *Trichomonas vaginalis* clinical isolates to evaluate correlation of gene expression and metronidazole resistant.// *Parasitol.*-2006.- N.I.- P. 196 - 199.
162. 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.
163. Mijac V.D., Dukie S.V., OpavskN.Z. Hydrogen peroxide producing lactobacilli in women with vaginal infections// *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Diol.*-2006.-Vol. 192.- N. 1.- P.69 - 76.
164. Milojevic J., Krsic V., Jovic Pivac B. 524 Negative predictive value of PAP smear in patients with leukoplakia patterns on colposcopy. *International Journal of Gynecologic Cancer* (2021);31:A311.
165. Mirzaie-Kashani E. et al. Detection of human papillomavirus in chronic cervicitis, cervical adenocarcinoma, intraepithelialneoplasia and squamus cell carcinoma // *Jundishapur. J. Microbiol.* – 2014. – Vol. 7, № 5. – e 9930.
166. 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.
167. Mukhopadhyay S. et al. Evaluation of the category high-grade squamous intraepithelial lesion in The Bethesda System for reporting cervical cytology // *J. Cytol.* – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 33-35.
168. NHS services. Human papillomavirus (HPV) – NHS. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/human-papilloma-virus-hpv/>.
169. Nikitina I. M. Peculiarities of biocenosis and functional activity of the vaginal epithelium in case of malignant nonspecific vaginitis. *Current nutrition of pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2017. No. 2. P. 61–66.
170. Nusbaum M.R., Wallace R.R., Slatt L.M., Kondrad E.C. II Sexually transmitted infections and increased risk of co-infection with human immunodeficiency virus II *J. Am. Osteopath. Assoc.*- 2004.- N.12.- P. 527 -535.

171. Nyitray A.G., Iannacone M.R. The epidemiology of human papillomaviruses. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:75-91.
172. 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.
173. Paintlia M.K., Kaur S., Gupta I. et al. Specific Ig A response, T-cell subtype and cytokine profile in experimental intravaginal trichomoniasis // *Parasitol. Res.*-2006.-N.88(4).- P. 338 - 343.
174. 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.
175. Pavletic A.J., Hawes S.E., Geske J.A. et al. Experience with routine vaginal pH testing in a family practice setting // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*-2004.-N12.-P.63-68.
176. Peebles K., Velloza J., Balkus J. E., McClelland R. S., and Barnabas R. V., “High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Sex. Transm. Dis.*, vol. 46, no. 5, pp. 304–311, May 2019, doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972.
177. Pereira-Neves A., Benchimol M. Phagocytosis by *Trichomonas vaginalis*: new insights. *Biol. Cell.* 2007; 99 (2): 87 - 101.
178. Perrone A. M., Bovicelli A., D'Andrilli G. et al. Cervical cancer in pregnancy: analysis of the literature and innovative approaches // *J Cell Physiol.* 2019. V.234. – P. 14975–14990.
179. Petry KU, Nieminen PJ, Leeson SC, et al. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2017, 224: 137–41. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.03.024
180. 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. 616, 1. – P. 70.

181. Podolsky VV, Lisyana TO, Ponomareva IG The state of microbiocenosis of urogenital organs in women with reproductive health disorders and changes in autonomic homeostasis. *Women's health*. 2015. No 2 (98). P. 142–145.
182. 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 // *Lancet Oncol.* – 2019. V.20(2). – P.229-238.
183. Potapov V. A. Local therapy is a modern trend in the treatment of vaginal infections. *Reproductive endocrinology*. 2016. No. 5 (31). P. 68–72.
184. Prendiville W, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017. (IARC Technical Report, No. 45.) Chapter 10., Colposcopic examination of the abnormal cervix. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568376/>
185. Pustotina OA Vaginitis caused by opportunistic microflora: analysis of international and domestic protocols. *Gynecology*. 2015. Vol.16, N. 5. C. 27–30.
186. Quaas J. et al. Explanation and use of the colposcopy terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011 // *Geburtsh. Frauenheilk.* – 2013. – Vol. 73. – P. 904-907.
187. Rahangdale L., Mungo C.O. Connor S., Chibwasha C. J., Brewer N.T. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk *BMJ* (2022); 379:e070115 doi:10.1136/bmj-2022-070115.
188. Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H et al. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10:1-20. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>.
189. Rogozhina I. E., Neyfeld I. V., Stolyarova U. V., SkupovaI. N. Optimization of treatment for women with recurrent nonspecific vaginitis and cervicitis. *Infectious Diseases: News, Opinion, Education*.2017. N.1. P.70–75.
190. Rojas L., Sariego I., Fraga J. Use of in vitro cytoadherence assays in the comparative study of the virulence of *Trichomonas vaginalis*. *Parasitol. Res.* 2004; 93: 332 - 337.

191. Ronco G., Biggeri A., Confortini M., Naldoni C., et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors / P. *Epidemiol Prev.* 2012. Vol.36. № 3–4. P.1–72.
192. Rybina E. V. Modern methods for assessing the microbiocenosis of the vagina. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2015. Vol. LXIV, Issue. 1. P. 53–66.
193. Savicheva A. M., Tapilskaya N. I., Shipitsyna E. V., Vorobieva N. E. Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as the main imbalances of the vaginal microflora. Features of diagnosis and therapy. *Obstetrics and gynecology.* 2017. No. 5. P. 24–31.
194. Sawaya G.F., Huchko M.J. Cervical Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2017 Jul;101(4):743-53.
195. Schebke J.R., Burgess D. Trichomoniasis // *Clin. Microbiol.Rev.*-2004.-N. 4.- P. 794-803.
196. Schiffman, M., et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primer,* 2016. 2:16086.
197. Selikhova M.S., Smolyaninov A.A. New possibilities in the treatment of vaginal infections. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2019. Vol. 7, No. 1. P. 75–78.
198. Sideri M., Igidbashian S. HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer. *Lancet.* 2014 Apr 12;383(9925):1294.
199. 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.
200. Skafte-Holm A, Humaidan P, Bernabeu A et al. The Association between Vaginal Dysbiosis and Reproductive Outcomes in Sub-Fertile Women Undergoing IVF-Treatment: A Systematic PRISMA Review and Meta-Analysis. *Pathogens.* 2021; 10(3): 1-16. <http://doi.org/10.3390/pathogens10030295>.
201. 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.

202. Sokolova T. M., Marinkin I. O., Kuleshov V. M., Makarov K. Yu. Experience in the use of a new combination drug for the treatment of urogenital infections. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2019. Vol. 7, No. 2. P. 69–72.
203. Sommer V., Castello C.E., Hayes G.R. et al. Identification of *Trichomonas vaginalis* cysteine proteases that induce apoptosis in human vaginal epithelial cells II *J. Biol. Chem.*- 2005.- N3.-P. 414 - 418.
204. 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
205. Sonthalia S, Aggarwal P, Das S et al. Aerobic vaginitis - An underdiagnosed cause of vaginal discharge - Narrative review. *Int J STD AIDS*. 2020; 31(11): 1018-1027. <http://doi.org/10.1177/0956462420913435>.
206. Starishko OM Features of the composition of the microflora of the urogenital tract of women. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2017. Issue. 1 (135). P. 59–63.
207. 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.
208. Schwebke JR, Hobbs MM, Taylor SN, Sena AC, Catania MG, Weinbaum BS, Johnson AD, Getman DK, Gaydos CA. Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective U.S. clinical trial. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec;49(12):4106-11.
209. Strus M., Kochan P., Hecrko P. Hydrogen peroxide produced lactobacillus species as a regulatory molecule for vaginal microflora.// *Mtd. Dosw. Microbiol.*-2004.- Vol.56 N.I.- P. 67 - 77.
210. Sukhanova AA, Sokolova YeI. Comparative characteristics of local destructive methods of treatment of precancerous pathology of the cervix. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*. 2019;36:98–103.
211. Swygaard H., Sena A.C., Hobbss M.M., Cohenn M.S. Trichomoniasis: Clinical manifestations, diagnosis and management // *Sex. Transm.. Infect.*,- 2004.-N.2.- P. 91 - 95.

212. Tan S.C., Ismail M.P., Duski D.R., Othman N.H., Ankathil R. (2018). Prevalence and type distribution of human papillomavirus (HPV) in Malaysian women with and without cervical cancer: an updated estimate. *Biosc Rep.* 38:BSR20171268. doi: 10.1042/BSR20171268.
213. Tkachenko L. V., Uglova N. D., Sviridova N. I., Skladanovskaya T. V. Modern approach to the treatment of vulvovaginal infections. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2018. Vol. 6, No. 4. P. 52–58.
214. Torok M.R., Viller W.C., Hobbs M.M., et al. The association between *Trichomonas vaginalis* infection and level of vaginal lactobacilli in nonpregnant women // *J.Infect.Dis.*-2007.- Vol.1 N.7.- P. 1102 - 1107/
215. Tsehay, Binalfew, and Mekbeb Afework. Precancerous lesions of the cervix and its determinants among Ethiopian women: Systematic review and metaanalysis. *PloS one* vol. 15,10 e0240353. 28 Oct. 2020, doi:10.1371/journal.pone.0240353.
216. 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.
217. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. *Womens Health (Lond.)*, 2016. Vol.12, No 3. P. 283–291.
218. Verma, I. Application of Bethesda system for cervical cytology in unhealthy cervix / I. Verma, V. Jain, T. Kaur // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8, № 9. – P. OC26-30.
219. Vivar A. D. [et al.] Clinical performance of hybrid capture 2 human papillomavirus testing for recurrent high-grade cervical/vaginal intraepithelial neoplasm in patients with an ASC-US Papanicolaou test result during long-term posttherapy follow-up monitoring // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 139, № 2. – P. 219-224.
220. Vodstrcil LA, Muzny CA, Plummer EL et al. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med.* 2021; 19: 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02077-3>.
221. Vriend H. J. et al. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without *Chlamydia trachomatis* co-infection // *Cancer Med.* – 2015. – Vol. 4, № 10. – P. 1589-1598.

222. Woof J.M., Kerr M.A. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006 Jan;208(2):270-82.
223. Workowski K.A., Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
224. 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>
225. 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>.
226. Wright T.C. Jr, Stoler M.H., Sharma A., Zhang G., Behrens C., Wright T.L. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol.* 2011 Oct;136(4):578-86.
227. Yang M., Li L., Jiang C., et al. Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3 among HPV16 positive female: a large population-based study / *BMC Infect Dis.* 2020. Vol.20. P. 642. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05349-0>
228. Yrddy I., Cammack R., Stopka P., Kulda J., Tachezy J. Alternative pathway of metronidazole activation in *Trichomonas vaginalis* hydrogenosomes//*Antimicrob. Agents. Chemother.*-2005.-N.49 (12).-P. 5033 -5036.
229. Zariffard M.R., Harvani S., Novak R.H. et al. *Trichomonas vaginalis* infection activates cells through toll-like receptor -4// *Clin. Immunol.*- 2004.- N 111 (1).- P. 103 - 107.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Ластовецька Л.Д., **Неймарк О.С.** Роль мікст-інфекції в генезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій//Медичні аспекти здоров'я чоловіка. №3 - 2018.- С.42-48. *(Дисертанту належить збір, аналіз і статистична обробка клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).*
<https://mazm.com.ua/ua/archive/2018/3%2830%29/pages-42-47/rol-mikst-infekciyi-v-genezi-cervikalnih-intraepitelialnih-neoplaziy-#Rol-mikst-infekciyi-v-genezi-cervikalnih-intraepitelialnih-neoplaziy->
2. **Неймарк О.С.**, Т.В. Ковалюк, С.В.Бенюк. Клініко-анамнестичні предиктори розвитку патології шийки матки // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018. №2 (42):108-112. *(Дисертанту належить виконання частини досліджень, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).* [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.173364](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.173364)
3. Dyndar O.A., **Neimark O.S.**, Nykoniuk T.R., Polovynka V.A. Risk factors of pre-cancer cervical diseases in women of reproductive age //Medical Science of Ukraine, 2020. -Vol. 16, № 1. -р. 17-20. *(Дисертанту належить збір, аналіз і статистична обробка клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).*
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.03>
4. Диндар О.А., Никонюк Т.Р., **Неймарк О.С.** Використання ультразвукової кавітації для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі геніальної папіломавірусної інфекції асоційованої з трихомоніазом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне, 2020. - Випуск 2 (46). - С. 41-48. *(Дисертанту належить збір, аналіз і статистична обробка клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).* [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219471](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219471)
5. Dyndar O.A., Beniuk V.O., **Neymark O.S.**, Kovaliuk T.V., Nykoniuk T.R. Features of biochemical and non-specific resistance factors of vaginal contents in urogenital trichomoniasis in women with intraepithelial neoplasia of the cervix against the

background of papillomavirus infection//Репродуктивна ендокринологія, 2022. - №2(60). – SCOPUS. Q4. *(Дисертанту належить виконання частини досліджень, відбір пацієнтів, аналіз, статистичне обчислення отриманих результатів та підготовка статті до друку).* <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.73-84>

6. Курченко А.І., Бенюк В.О., Потебня Г.П., Кобись В.Л., Тацький О.Ф., **Неймарк О.С.** Роль екзогенних пептидів у відновленні повноцінної імунної відповіді в умовах вторинного імунодефіциту. *Здоров'я жінки.* 2017.1(117):89-97. <https://doi.org/10.15574/HW.2017.117.89>

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Neimark O.**, Dyndar O., Nykoniuk T. Modern trends in the bacterial vaginosis treatment. // Trends in the development of modern scientific thought. Abstracts of X International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada, November 23-26, 2020. - P. 314-317. *(Дисертанту належить збір, аналіз і статистична обробка клінічного матеріалу та підготовка статті до друку.)* <https://isg-konf.com/wp-content/uploads/X-Conference-23-26-VancouverCanada-Book.pdf>
2. **Neimark O.S.**, Dyndar O.A., Nykoniuk T.R. Modern approaches of cervical intraepithelial neoplasia treatment with the background of genital papillomavirus infection associated with trichomoniasis. / International Science Conference «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects». Lublin, Republic of Poland, February 26-27, 2021. - P. 48-51. *(Дисертанту належить виконання частини досліджень, збір клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).* <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-038-4-12>
3. Дослідження імунного статусу до збудників TORCH-інфекції у жінок репродуктивного віку /Ковалюк Т.В., **Неймарк О.С.**, Марчук М.С. //Зб. праць XVI міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів «Актуальні питання сучасної медицини», 30-31 березня 2017 року, м. Харків.
- 4.**Неймарк О.С.**, Диндар О.А., Амріта Гаргі. Ефективність застосування методу ультразвукової кавітації у жінок репродуктивного віку з генітоуринарним

трихомоніазом та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією на тлі папіломавірусної інфекції. Ukrainian scientific medical youth journal, 2023, Supplement 3 (140).- С.75-76. *(Дисертанту належить виконання частини досліджень, збір клінічного матеріалу та підготовка статті до друку).*

<https://mmj.nmuofficial.com>.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Неймарк С.Л., Неймарк О.С. Опыт применения эпигаллокатехин-3-галлата с индол-3- карбинолом у пациенток с высокой папилломавирусной нагрузкой // Збірник наукових праць Асоц. акуш.-гінек. України. Київ: «Поліграф плюс», 2013. - С. 288-290. *(Дисертанту належить виконання частини досліджень, аналіз і підготовка статті до друку.)*