

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОКОЛОВА КАТЕРИНА ІГОРІВНА

УДК 618.146-018.7-007.17-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ
**ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ДИСПЛАЗІЇ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело



К. І. Соколова

Науковий керівник: Суханова Ауріка Альбертівна, доктор медичних
наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Соколова К. І. Оптимізація тактики діагностики та лікування дисплазії епітелію шийки матки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування епітеліальної дисплазії шийки матки у жінок із папіломавірусною та бактеріальною інфекцією на основі вивчення нових аспектів патогенезу та удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: провести епідеміологічні дослідження щодо розповсюдження та ризиків інфікування вірусом папіломи людини; з'ясувати особливості генотипів вірусу папіломи людини у жінок різного репродуктивного віку; показати малі та виражені кольпоскопічні ознаки вірусу папіломи людини у жінок репродуктивного віку; оцінити провідні цитологічні проявами та частоту кореляцій у жінок репродуктивного віку із вірусом папіломи людини; представити результати цитологічного і морфологічного дослідження епітеліальної дисплазії шийки матки після використання удосконаленого нами алгоритму протягом одного року; розробити тактику прогнозування та оцінити ефективність лікування жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки із урахуванням імунофенотипу. Об'єкт дослідження – епітеліальна дисплазія шийки матки. Предмет дослідження – функціональний стан шийки матки. Методи дослідження – клінічні, кольпоскопічні, цитологічні, морфологічні та статистичні.

Критеріями були наявність епітеліальної дисплазії шийки матки легкого, середнього або важкого ступеня, підтвердженої патогістологічним дослідженням і термін спостереження не менше двох років. Вік пацієнтів в групі дослідження був від 22 до 53 років, середній вік склав $33,3 \pm 8,5$ років. Термін спостереження варіював від 2,8 до 5,5 року і, в середньому, склав $3,9 \pm 0,7$ року. Першу групу склали 50 жінок з епітеліальною дисплазією шийки матки, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи згідно протоколів МОЗ України, з яких підгрупу IA склали 25 жінок, у яких епітеліальна дисплазія шийки матки була пов'язана із вірусом папіломи людини, підгрупу IB склали також 25 жінок, у яких епітеліальна дисплазія шийки матки була обумовлена бактеріальною інфекцією. Другу групу склали також 50 жінок з епітеліальною дисплазією шийки матки, які отримували удосконалений нами алгоритм лікувально-профілактичних заходів, з яких підгрупу IIA склали 25 жінок, у яких епітеліальна дисплазія шийки матки була пов'язана із вірусом папіломи людини, підгрупу IIB склали також 25 жінок, у яких епітеліальна дисплазія шийки матки була обумовлена бактеріальною інфекцією. Контрольну групу склали 50 пацієток з реактивними змінами шийки матки, діагностованими на підставі гістологічного дослідження, у віці від 20 до 46 років (середній вік $32,37 \pm 6,04$ року). Термін спостереження був від 3,5 до 4,1 року і, в середньому, склав $3,51 \pm 0,19$ року.

Встановлено нові аспекти патогенезу епітеліальної дисплазії шийки матки, які полягають у тому, що найбільш високі ризики мають місце у жінок, інфікованих 31 та 33 генотипами вірусу папіломи людини. Крім того, мають місце асоціації 2, 3 та 4 генотипів. Науково підтверджено, що найбільш вираженими кольпо-

скопічними ознаками є проліферуюча лейкоплакія; передпухлинна зона трансформації; поєднання полів і папілярної зони дисплазії у комбінації із ектопією циліндричного епітелію, незавершеною добро-якісною зоною трансформації та субепітеліальним ендометріозом. Показано, що визначення варіантів імунофенотипу відображає агресивність вірусу папіломи людини та спроможність організму жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки на тлі вірусу папіломи людини до регресії і одужання при використанні лікувально-профілактичних заходів. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки. Вивчено частоту та структуру ризиків розвитку епітеліальної дисплазії шийки матки із урахування різних генотипів та їх асоціацій. Показано різні порівняльні кольпоскопічні ознаки впливу вірусу папіломи людини на функціональний стан шийки матки. Представлені провідні цитологічні прояви вірусу папіломи людини у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки. З'ясована практична значущість цитологічних і морфологічних досліджень у динаміці лікування епітеліальної дисплазії шийки матки із урахування імунофенотипу. Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки із використанням медикаментозної корекції та фізичних факторів.

Результати проведених епідеміологічних досліджень свідчать, що найбільш високі ризики мають місце у жінок, інфікованих 31 генотипом вірусу папіломи людини – 14,3% (95% довірчий інтервал від 9,1 до 19,4%) та 33 – 14,9% (95% довірчий інтервал від 7,9 до 21,1%). У жінок із вірусом папіломи людини у віці від 18 до 25 років у 48%

мають місце асоціації генотипів, з яких два генотипи – у 23%; три – у 14%; чотири та більше – у 11% пацієнок. У жінок в віці 45-54 років частота асоціацій генотипів складає 33%. Малими кольпоскопічними ознаками вірусу папіломи людини були прості лейкоплакії (33%) та слабо виражені поля і папілярна зона дисплазії (67%). Вираженими кольпоскопічними ознаками були проліферуюча лейкоплакія (26%); передпухлинна зона трансформації (43%); поєднання полів і папілярної зони дисплазії (31%). У 42% пацієнок у різних комбінаціях з передраковими процесами шийки матки зустрічалися доброякісні зміни: ектопія циліндричного епітелію, незавершена доброякісна зона трансформації та субепітеліальний ендометріоз. Провідними цитологічними проявами вірусу папіломи людини були дискератоз клітин (51,9%), койлоцитоз (76%), гіперкератоз (11%) та дискератоз (8,5%). Частота кореляції результатів цитологічного виявлення ознак вірусу папіломи людини становила 74%. За результатами цитологічного і морфологічного дослідження через місяць після використання удосконаленого нами алгоритму повне одужання мало місце у 72% жінок зі слабкою та у 44% – з помірною епітеліальною дисплазією шийки матки на тлі повного відновлення багат шарового епітелію шийки матки, а також відсутності койлоцитозу, акантозу, гігантських ядер та епітеліоцитів з декількома ядрами. Протягом 12 місяців випадків рецидивів не було.

Як свідчать отримані нами результати, застосування удосконаленого нами алгоритму в лікуванні ВПЛ-інфекції виявилось більш ефективним у порівнянні із загальноприйнятою методикою, про що свідчить достатньо високий відсоток випадків (88,0%) повної елімінації збудника вже після першого курсу лікування, та практично повного одужання у 96,0% після повторного курсу терапії. В резуль-

таті застосування методу радіохвильової хірургії при терапії за запропонованим поетапним алгоритмом лікування не було відзначено жодного випадку субепітеліального ендометріозу, скоротилися терміни епітелізації, створені умови для отримання хорошого матеріалу з метою гістологічного підтвердження діагнозу. На відміну від діатермохірургічного лікування при проведенні операції відзначається мінімальний операційний і післяопераційний біль за рахунок коагуляції нервових закінчень в рані, зменшується потреба в знеболюючих препаратах, зберігається архітектоніка шийки матки, відбувається безрубцеве загоєння шийки матки і нормалізується біоценоз піхви за рахунок того, що стерилізуючий ефект випромінюваних радіохвиль дозволяє домогтися позитивного ефекту при стійких ендocerвіцитах.

При оцінці результатів удосконаленого нами алгоритму встановлено, що точність прогнозу позитивного результату лікування при «регресивному» імунофенотипі складає 96%, а точність прогнозу негативного результату при «прогресивному» імунофенотипі – 92% відповідно. Визначення типів імунофенотипу відображає агресивність вірусу папіломи людини та спроможність організму жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки на тлі вірусу папіломи людини до регресії і одужання при використанні удосконаленого нами алгоритму. Ефективність удосконаленого нами алгоритму у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки на вірус папіломи людини та бактеріальної інфекції складає 40%. Середвилікуваних хворих у 88-92% мав місце «регресивний» імунофенотип, а серед жінок із «прогресивним» імунофенотипом ефективність лікування складала від 4 до 8% відповідно.

Ключові слова: епітеліальна дисплазія, шийка матки, вірус папіломи людини, прогнозування, лікування.

SUMMARY

Sokolova K. I. Optimization of tactic of diagnostics and treatment of dysplasia of epithelium of cervix uterusus. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of the candidate of medical sciences in the specialty 14.01.01 «Obstetrics and Gynecology». – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine. – Kyiv, 2020.

Dissertation work is devoted increase to efficiency of diagnostics and treatment of ephithelial dysplasia of cervix uterusus for women with papillomavirus of human and bacillosis on the basis of study of new aspects of pathogeny and improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to conduct epidemiology researches in relation to distribution and risks of infecting the virus of papilloma; to find out the features of genotypes of virus of papilloma for the women of different genesial age; to rotin small and colposcopic signs of virus of papilloma of human are expressed for the women of genesial age; to estimate anchorwomen cytological displays and frequency of correlations for the women of genesial age with the virus of papilloma of human; to present the results of cytological and morphological research of ephithelial dysplasia of cervix of uterus after the use of the algorithm improved by us during one year; to develop tactic of prognostication and estimate efficiency of treatment of women with ephithelial dysplasia of cervix uterusus taking into account immunophenotype. A research object is ephithelial of dysplasia cervix of uterus. The article of research is the functional state of cervix of uterus. Research methods – clinical, colposcopic, cytological, morphological and statistical.

Criteria it was been presence of ephithelial dysplasia of cervix uterusus of easy, middle or heavy degree, confirmed by pathological research and term of supervision no less than two years. Age of patients in the group of research was from 22 to 53 years, middle age made $33,3\pm 8,5$ years. The term of supervision varied from 2,8 to 5,5 year and, on the average, made $3,9\pm 0,7$ years. And a group was made by 50 women with ephithelial dysplasia of cervix uteruses, which got the generally accepted treatment-and-preventive measures in obedience to protocols of MH of Ukraine, from which sub-group IIA made 25 women at which ephithelial dysplasia of cervix uterusus was related to the virus of papilloma of human and sub-group IA made 25 women at which ephithelial dysplasia of cervix uterusus was conditioned by bacillosis also. IIA group was made also by 50 women with ephithelial dysplasia of cervix uteruses, which got the algorithm of treatment-and-preventive measures from which sub-group improved by us IIA made 25 women at which ephithelial dysplasia of cervix uterusus was related to the virus of papilloma of human and sub-group IIA made 25 women at which ephithelial dysplasia of cervix uterusus was conditioned by bacillosis also. A control group was made by 50 patients with the reactive changes of cervix uterus, diagnosed on the basis of histological research, in age from 20 to 46 years (middle age $32,37\pm 6,04$ years). A term of supervision was from 3,5 to 4,05 year and, on the average, made $3,51\pm 0,19$ years.

The new aspects of pathogeny of ephithelial dysplasia of cervix are set uteruses, which consist in that the most high risks take place for women, infected 31 and by 33 genotypes of virus of papilloma of human. In addition, associations take place 2, 3 and 4 genotypes. It is scientifically confirmed that the most expressed colposcopic signs is proliferating leuplakia; pre-tumour area of transformation; combination of the fields and papilliferous area of dysplasia in combination with the

ectopia of cylindrical epithelium, uncompleted of high quality area of transformation and subepithelial endometriosis. It is rotined that determination of variants of immunophenotype represents the aggressiveness of virus of papilloma of human and possibility of organism of women with ephithelial dysplasia of cervix uterus on background the virus of papilloma to regression and convalescence at the use of treatment-and-preventive measures. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of prognostic and treatment-and-preventive measures for women with ephithelial dysplasia of cervix uterus. Frequency and structure of risks of development of ephithelial dysplasia of cervix uterus is studied from the account of different genotypes and their associations. The different comparative colposcopic signs of influence of virus of papilloma of human are rotined on the functional state of cervix uterus. The leading cytological displays of virus of papilloma are presented for women with ephithelial dysplasia of cervix uterus. Practical meaningfulness of cytological and morphological researches is found out in the dynamics of treatment of ephithelial dysplasia of cervix uterus from the account of immunophenotype. Improved and inculcated algorithm of treatment-and-preventive and prognostic measures for women with ephithelial dysplasia of cervix uterus with the use of medicinal correction and physical factors.

The results of the conducted epidemiology researches testify that the most high risks take place for women, infected by a 31 genotype of virus of papilloma of human 14.3% (95% confidence interval = from 9.1% to 19.4%) and 33 – 14.9% (95% confidence interval = from 7.9% to 21.1%). For women with the virus of papilloma of human in age from 18 to 25 years the associations of genotypes from which two genotypes in 23% take place in 48%; three – in 14%; four and anymore – for 11% patients.

For women in age 45-54 frequency of associations of genotypes is 33%. The small colposcopic signs of virus of papilloma were simple leukoplakia (33%) and poorly expressed fields and papilloma virus area of dysplasia (67%). The expressed colposcopic signs were proliferating leukoplakia (26%); pre-tumour area of transformation (43%); combination of the fields and papilloma virus of human area of dysplasia (31%). In 42% patients in different combinations of high quality changes met with the precancerous processes of cervix uterinus: ectopia of cylinder epithelium, uncompleted of high quality area of transformation and subepithelial endometriosis. By anchorwomen the cytological displays of virus of papilloma of human is dyskeratosis of cages (51.9%); coilocytosis (76.0%); hyperkeratinization (11.0%) and dyskeratosis (8.5%). Frequency of correlation of results of cytological exposure of signs of virus of papilloma is 74%. On results cytological and morphological research in month after the use of the algorithm improved by us complete convalescence was observed for 72% women with weak and in 44% – with moderate epithelial dysplasia of cervix uterus on background complete renewal of multi-layered epithelium dysplasia of cervix uterinus, and also absence of coilocytosis, acanthosis, giant kernels and epithelial cells with few kernels. During 12 months of cases of relapses it was not.

It is set at the estimation of results of the algorithm improved by us, that exactness of prognosis of positive result of treatment at «regressive» immunophenotype is 96%, and exactness of prognosis of negative result at «progressive» immunophenotype – 92% accordingly. Determination of types of immunophenotype represents the aggressiveness of virus of papilloma of human and possibility of organism of women with epithelial dysplasia of cervix uterus on background the virus of papilloma to regression and convalescence at the use of the algorithm improved by us. Efficiency of the algorithm improved by us for women with epithelial

dysplasia of cervix uterus on the virus of papilloma of human and bacillosis is 40%. Among the cured patients at 88-92% took place «regressive» immunophenotype, and among women with «progressive» immunophenotype efficiency of treatment made from 4 to 8% accordingly.

Keywords: ephithelial dysplasia, cervix of uterus, virus of papilloma of human, prognostication, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Суханова АА, Соколова КІ. Сучасні методи лікування патологічних процесів шийки матки у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20(кн. 4, ч. 4):248–54.

2. Суханова АА, Соколова КІ, Коноплянко В.В. Комплексне лікування дисплазій епітелію шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. Здоровье женщины. 2012;8(74):178–82.

3. Осипова ЛС, Суханова АА, Соколова ЕИ. Взгляд на проблему цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекции в гинекологии и возможные пути решения. Репродуктивна ендокринологія. 2017;№2(34):32–9.

4. Соколова ЕИ. Роль нереализованной репродуктивной функции в генезе рецидивизирующих фоновых заболеваний шейки матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(кн. 5, ч. 1):332–5.

5. Суханова АА, Соколова ЄІ. Порівняльна характеристика локальних деструктивних методів лікування передракової патології шийки матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:98–103.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

6. Суханова АА, Гак ИА, Соколова ЕИ. Современный подход к комплексному лечению предраковой патологии шейки матки. Медицинские аспекты здоровья женщины: Сборник рекомендаций. 2012:2–8.

7. Соколова К.І. Сучасні методи лікування патології шийки матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: «Поліграф плюс». 2012:389–94.

8. Осипова ЛС, Суханова АА, Соколова ЕИ. Новые возможности в комбинированной терапии папилломавирусной инфекции. Жіночий лікар. 2015;6(62):46–53.

9. Суханова АА, Сиротинская ГИ, Соколова ЕИ. Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины. Акушерство, гінекологія, генетика. 2016;2(2):12–22.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

10. Sukhanova A, Sokolova K. Prevalence monitoring results of HPV (Human Papilloma Virus) in Ukraine». 24th EBCOG EUROPEAN CONGRESS OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY. Torino, Italy, on May 19-21 2016. Torino, 2016. p. 98–101.

11. Соколова ЄІ. Локальні деструктивні методи лікування передракової патології шийки матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон). 2019;36:119.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЇ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ	23
1.1 Сучасний стан проблеми дисплазії епітелію шийки матки.....	23
1.2 Сучасні методи лікування дисплазії епітелію шийки матки	44
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1 Групи пацієнток та лікувально-профілактичні заходи.....	55
2.2 Методи дослідження.....	58
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ В РІЗНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ	64
РОЗДІЛ 4	
ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ ТА ФОНІ ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ ТА БАКТЕРІАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ	88
4.1 Клінічна характеристика об'єкту дослідження	88
4.2 Ефективність лікування епітеліальної дисплазії шийки матки на фоні вірусу папіломи людини.....	99
4.3 Ефективність лікування епітеліальної дисплазії шийки матки на фоні вірусу папіломи людини та бактеріальної інфекції	111

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДОСЛІДЖЕННЯ	123
ВИСНОВКИ	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	141
ДОДАТКИ.....	169

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

ER – естрогенові рецептори

INF – інтерферон

PgR – прогестеронові рецептори

VEGF – фактор росту ендотелію судин

АТ – антитіла

БІ – бактеріальна інфекція

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони здоров'я

ВО – високоонкогенні

ВПГ-2 – вірус простого герпесу 2-го типу

ВПЛ – вірус папіломи людини

ВПЛ ВКР – віруси папіломи людини високого канцерогенного ризику

ВПЛ НКР – віруси папіломи людини низького канцерогенного ризику

ДІ – довірчий інтервал

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕДШМ – епітеліальна дисплазія шийки матки

ЕШМ – епітелій шийки матки

ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу

ЗТ – зона трансформації

ІГХ – імуногістохімія

ІП – індекс проліферації

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ІФА – імуноферментний аналіз

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям 10-го перегляду

МЦ – менструальний цикл

НО – низькоонкогенні

ОБЕ – оцетобілий епітелій

ПВІ – папіломавірусна інфекція

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РШМ – рак шийки матки

ЦК – цервікальний канал

ЦЗІН – цервікальна залозиста інтраепітеліальна неоплазія

ВСТУП

Актуальність теми

За останнє десятиріччя відзначається стійка тенденція до зростання частоти інфекції, що передається статевим шляхом [15, 218]. Ця негативна ситуація породжує ряд проблем, серед яких особливо небезпечним є руйнування бар'єрної функції шийки матки, що призводить до прогресування інфекції у жінок, переважно фертильного віку, і до збільшення частоти злоякісної патології шийки матки [35, 226].

За даними ВООЗ в економічно розвинених державах за останні 10 років відмічено зростання дисплазій і омолодження раку шийки матки, захворюваність у молодих жінок виросла майже вдвічі. Факторами ризику виникнення фонових патологічних процесів шийки матки багато авторів вважають дисгормональний стан с перевагою ановуляторних циклів, травму шийки матки під час пологів та абортів, запальні процеси [41, 229].

Неліковані жінки з означеними факторами ризику на перших стадіях розвитку хвороби складають групу хворих із дисгормональною або постравматичною ектопією циліндричного епітелію, ектропіоном, рубцевими деформаціями зовнішнього вічка і шийки матки, цервіцитами і «ерозією» шийки матки на тлі запалення. Надалі на тлі ектопії циліндричного епітелію під впливом домінуючих естрогенів або дії на організм метаболітів статевих гормонів проходять процеси нетипової метаплазії циліндричного епітелію з формуванням дисплазії. Також відомо, що провідним етіологічним фактором розвитку дисплазії на тлі фонових процесів є ураження епітеліальних клітин шийки матки етіотропним фактором запального характеру, особлива роль належить вірусу папіломи людини [64, 108].

За даними провідних фахівців з цієї проблеми, своєчасна діагностика і адекватне лікування фонових і передракових захворювань шийки матки є важливим засобом профілактики раку шийки матки [23]. Але згідно аналізу сучасних поглядів на діагностику та лікування цієї патології слід відмітити, що вони дещо розбіжні [117, 123, 125]. Що стосується комплексного лікування патології шийки матки, то проблема залишається до кінця невирішеною. Наведене вище свідчить про необхідність удосконалення методів діагностики і лікування патології шийки матки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Профілактика, діагностика, лікування та реабілітація порушень репродуктивної функції у жінок та дівчат на основі інноваційних технологій» (№ держреєстрації 0112U002357, термін виконання 2012-2016 рр.) та «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» (№ держреєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2020 рр.).

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики та лікування епітеліальної дисплазії шийки матки у жінок із папіловірусною та бактеріальною інфекцією на основі вивчення нових аспектів патогенезу та удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Провести епідеміологічні дослідження щодо розповсюдження та ризиків інфікування вірусом папіломи людини.

2. З'ясувати особливості генотипів вірусу папіломи людини у жінок різного репродуктивного віку.

3. Показати малі та виражені кольпоскопічні ознаки вірусу папіломи людини у жінок репродуктивного віку.

4. Оцінити провідні цитологічні проявами та частоту кореляцій у жінок репродуктивного віку із вірусом папіломи людини

5. Представити результати цитологічного і морфологічного дослідження епітеліальної дисплазії шийки матки після використання удосконаленого нами алгоритму протягом одного року.

6. Розробити тактику прогнозування та оцінити ефективність лікування жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки із урахуванням імунофенотипу.

Об'єкт дослідження – епітеліальна дисплазія шийки матки.

Предмет дослідження – функціональний стан шийки матки.

Методи дослідження – клінічні, кольпоскопічні, цитологічні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено нові аспекти патогенеза епітеліальної дисплазії шийки матки, які полягають у тому, що найбільш високі ризики мають місце у жінок, інфікованих 31 та 33 генотипами вірусу папіломи людини. Крім того, мають місце асоціації 2, 3 та 4 генотипів.

Науково підтверджено, що найбільш вираженими кольпоскопічними ознаками є проліферуюча лейкоплакія; передпухлинна зона трансформації; поєднання полів і папілярної зони дисплазії у комбінації із ектопією циліндричного епітелію, незавершеною доброякісною зоною трансформації та субепітеліальним ендометріозом.

Показано, що визначення варіантів імунофенотипу відображає агресивність вірусу папіломи людини та спроможність організму жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки на тлі вірусу папі-

ломи людини до регресії і одужанні при використанні лікувально-профілактичних заходів.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки.

Практичне значення одержаних результатів

Досліджено частоту та структуру ризиків розвитку епітеліальної дисплазії шийки матки з урахування різних генотипів та їх асоціацій. Показано різні порівняльні кольпоскопічні ознаки впливу вірусу папіломи людини на функціональний стан шийки матки. Представлені провідні цитологічні прояви вірусу папіломи людини у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки.

З'ясована практична значущість цитологічних і морфологічних досліджень у динаміці лікування епітеліальної дисплазії шийки матки з урахування імунофенотипу.

Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки з використанням медикаментозної корекції та фізичних факторів.

Особистий вклад дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2011 по 2019 рр. Автором проведено епідеміологічне дослідження різних генотипів вірусу папіломи людини серед 10 тис. жінок різних регіонів України (на базі медичної лабораторії ДІЛА). Проведено клініко-лабораторне та функціональне обстеження 100 жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки, що отримували різні лікувально-профілактичні заходи. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та

лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (Київ, 25-27 вересня 2013 р.), II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Патологія слизових оболонок у жінок. Нове в діагностиці, лікуванні, профілактиці» (Київ, 23 жовтня 2014 р.), науково-практичних конференціях з міжнародною участю та Пленумах ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» (Київ, 24-26 вересня 2014 р.; Київ, 24-25 вересня 2015 р.), 24th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology (Torino, Italy, on May 19-21 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Яремче, 29-30 листопада 2018 р.), науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон).

Публікації

За темою кандидатської дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 тез в матеріалах конференцій.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена на 172 сторінках друкованого тексту, з них 140 сторінок основного тексту, складається із анотації, вступу, розділу, присвяченого сучасному стану проблеми діагностики та лікування дисплазії епітелію шийки матки, розділу, присвяченого

методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, що включає 230 джерел кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 15 таблицями та 34 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЇ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ

1.1 Сучасний стан проблеми дисплазії епітелію шийки матки

Термін «дисплазія» об'єднує групу епітеліальних уражень шийки матки. Відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я, дисплазією називається патологічний процес, при якому в товщі покривного епітелію шийки матки з'являються клітини з різним ступенем атипії (порушення диференціювання клітин) з наступною зміною шаруватості епітелію [86, 200, 228].

За літературними даними, щорічно в світі первинно діагностуються більше 30 млн випадків дисплазії плоского епітелію шийки матки легкого ступеня та понад 10 млн випадків дисплазії помірного та важкого ступеня [1, 34, 87, 107, 136, 181, 214].

За даними українських вчених, дисплазія шийки матки (ДШМ) – процес статистично малоконтрольований і немає достовірних відомостей про точну цифру захворюваності різного ступеня цієї патології [23, 25, 76, 84]. Однак, виходячи з показників захворюваності на рак шийки матки (щорічно реєструється понад п'яти тисяч нових випадків), автори припускають, що у мінімум в два рази більше жінок в Україні щорічно діагностують ДШМ [23, 25, 34, 76, 102].

Встановлено, що ДШМ може спостерігатися в будь-якому віці, проте найбільш поширена – серед жінок віком до 30 років [32, 142, 170, 177, 182].

Доведено, що дисплазія, або цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, або плоскоклітинне інтраепітеліальне пошкодження, займає

проміжне положення між нормальним епітелієм шийки матки і раком *in situ* і відноситься до передракових станів, що передують розвитку інвазивного раку шийки матки [1, 19, 86, 102, 152, 181, 194, 212, 223].

Дослідники встановили, що на фоні ДШМ ймовірність розвитку інтраепітеліального раку в 20 разів вища, а інвазивного – у 8 разів, ніж у здорових жінок [40, 56, 130, 177, 202, 214].

Деякі автори вказують, що аналіз результатів диспластичних змін плоского епітелію шийки матки показав, що при ДШМ легкого ступеня регресія спостерігається в 57%, персистенція – в 32%, прогресія – в 11%, а розвиток інвазивного раку шийки матки відбувається тільки в одному випадку. У той же час при важкій дисплазії регресія простежується в 32%, а малигнізація відбувається більш ніж в 12% випадків [20, 83, 87, 182, 214].

Згідно з іншими дослідженнями – 91% легких дисплазій, виявлених по результатам цитології, мимовільно регресують протягом 36 місяців і 3% переходять в важку дисплазію [86, 103, 181, 191, 195, 223].

За даними літератури, рак шийки матки (РШМ) є одним з найбільш важких і частих захворювань органів репродуктивної системи жінок [48, 57, 96, 170, 194, 212]. В країнах, що розвиваються раку шийки матки належить третє місце за рівнем захворюваності. З 2013 року виявлено двократне зростання цієї патології у жінок у віці до 30 років. Щорічно в світі реєструють понад 500 000 нових випадків РШМ, який щорічно забирає життя 274 тис 000 жінок [86, 96, 177, 182, 223]. Близько 78% хворих на РШМ припадає на країни, що розвиваються. За даними канцер-реєстру України в 2017-2018 рр. захворюваність РШМ складала 21,5 на 100000 жіночого населення, показник смертності відповідно – 9,1 на 100 000 жіночого населення [23, 25, 34, 87, 102].

В останнє десятиліття РШМ помітно «помолодшав». До 70% хворих – жінки репродуктивного віку, а число виявленого інвазивного РШМ в вікових групах до 29 років зросло в 2,5 рази [1, 86, 131, 187, 212]. Звертає увагу те, що у віковій групі 20-40 років РШМ є основною причиною смерті серед всіх хворих злоякісними новоутворами репродуктивної системи та сягає 60% [58, 177, 182, 194, 203, 214].

Це важлива медична й соціальна проблема в усіх економічно розвинених країнах. Науковці наголошують, що у складній і розгалуженій проблемі РШМ ключове положення мають три основні напрями: 1) патогенетичне обґрунтування методів профілактики, 2) рання діагностика, 3) удосконалення методів лікування дисплазії і преінвазивного раку для попередження інвазивного раку. Ці три напрями повинні привести до розв'язання важкої, але реальної задачі – звести до мінімуму захворюваність і смертність від РШМ [181, 203, 212, 215, 220].

За літературними даними, у розвинених країнах, де налагоджений цитологічний скринінг РШМ, зустрічальність інвазивних форм пухлини знизилася на 90%, а смертність жінок від злоякісних новоутворень даної нозології знизилася на 60% [12, 86, 115, 194, 212, 216]. У зв'язку з недоступністю скринінгу і лікувальних програм смертність в країнах, що розвиваються в 10 разів вище (до 80% від усіх випадків РШМ) в порівнянні з країнами, що розвинені [87, 155, 177, 203, 217]. Таким чином, найбільш істотним фактором ризику інвазивного РШМ є невиконання заходів цитологічного скринінгу.

Науковці наголошують, що РШМ – повністю передбачуване захворювання. Це одна з нечисленних злоякісних пухлин, скринінг якої є ефективним, так як веде до зниження смертності хворих інвазивними формами РШМ, а методика цитологічного дослідження

епітелію шийки матки задовольняє всім вимогам до скринінгу, що пред'являються Всесвітньою організацією охорони здоров'я [64, 86, 110, 181, 194, 212, 218].

За останні 30 років показники смертності від РШМ більш ніж в 2 рази знизилися в Австрії, США, Англії, Нідерландах, Канаді саме за рахунок реалізації державних скринінгових програм [87, 115, 129, 194, 203, 211].

За літературними даними, патологія шийки матки – одна з найсерйозніших проблем візуальної локалізації поряд з патологією грудних залоз у жінок. За визначенням, вона повинна бути добре діагностованою і висококурабельною патологією, однак сьогодні в Україні існує маса труднощів в області своєчасної діагностики. На те є кілька причин: перша – небажання жінки звертатися до лікаря без клінічної симптоматики; друга – проблематична діагностика зважаючи на різноманітність термінів і некоректного їх трактування; третя – зниження онконастороженості серед лікарів і середнього медперсоналу [23, 76, 94, 187, 214].

Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (1995), виділяють легку, помірну і важку дисплазію [44, 228].

У міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду диспластичні зміни плоского епітелію шийки матки кодуються N87:

- N87.0 Слабка дисплазія шийки матки
- N87.1 Помірна дисплазія шийки матки
- N87.2 Тяжка дисплазія шийки, не класифікована в інших рубриках
- N87.9 Дисплазія шийки матки, не уточнена [45, 200].

За даними літератури, морфологічно легка ступінь дисплазії характеризується поліморфізмом клітинних елементів з великою

кількістю гіперхромних ядер і високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, причому все це спостерігається в нижній третині пласта багат шарового плоского епітелію, тобто найбільш віддалено від базальної мембрани, що важливо знати практикуючому акушеру-гінекологу для розуміння патогенезу даного захворювання. При помірному ступені дисплазії визначають клітинний атипізм і численні мітози вже в 1/2 нижньої частини епітеліального пласта, тобто процес просувається вглиб, до базальної мембрани. Випадки вираженої (важкої) дисплазії характеризуються клітинним атипизмом в 2/3 товщини епітелію, на відміну від карциноми *in situ*, коли атипія виражена в усьому шарі епітелію аж до базальної мембрани [76, 182, 191, 200, 215, 224].

Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я і Бетесда (2001, 2004, 2014 року), поняття «важка дисплазія» і «рак *in situ*» об'єднані в один патологічний процес, однак дослідники рекомендують для клініциста ці поняття по можливості розмежовувати, хоча б для того, щоб вірно оцінити фактор часу для себе і пацієнтки [76, 91, 132, 164, 200, 223].

Науковці вказують, що у ряді випадків важко домогтися одноманітності в оцінці передракових змін і ступеня диференціювання злякисної пухлини різними фахівцями. Діагностична робота висококваліфікованих патоморфологів виявляє різні трактування одних і тих же препаратів з гістологічними картинами дисплазій різного ступеня тяжкості, а також виразності стадій розвитку злякисних пухлин. Методи морфологічної діагностики, що застосовуються при дослідженні біоптатів шийки матки, продовжують ґрунтуватися на описі мікроскопічних змін епітелію, де існує багато суб'єктивізму, що знижує точність діагностики і можливість одноманітного трактування спостережуваних процесів. Це перш за все стосується діагнос-

тики важких форм ДШМ і раку *in situ*, а також оцінки початкових ознак інвазії [1, 144, 191, 214, 224].

За даними літератури, дисплазія може існувати довгі роки. Перебіг диспластичних змін безсимптомний, і специфічні скарги пацієнток відсутні [42, 87, 204, 212, 216].

Дисплазія епітелію шийки матки може бути виявлена як на тлі так званих візуальних змін шийки матки (ерозія, псевдоерозія, рубцева деформація з ектропіоном, лейкоплакія, поліпи) так і при відсутності візуальних патологічних змін піхвової частини шийки матки [10, 86, 93, 204].

Перехід ДШМ в преінвазивну карциному триває в середньому 3-5 років, що дає можливість вчасно діагностувати та лікувати початкові форми інтраепітеліальних уражень шийки матки [56, 183, 201, 217].

Труднощі діагностики полягають у відсутності характерної симптоматичної картини та найчастіше діагностуються цитологічним мазком. Вказаний метод патогномонічний для жінок з ДШМ та розширює можливості диференційної діагностики та визначення тактики лікування. Слід зазначити, що у жінок, котрі не проходили стандартного скринінгу та клінічного огляду ймовірність раку шийки матки вища [88, 187, 204, 212].

За даними літератури, причини виникнення дисплазій різноманітні і діляться на три основні групи:

1. Екзогенні (будь-яка тривалий час персистуюча інфекція, вірус папіломи людини (ВПЛ), розриви шийки матки внаслідок частих пологів, травми тощо). Якщо говорити про популярному зараз шляху розвитку дисплазії, а саме – інфікуванні ВПЛ, то автори зазначають, що інфікування епітеліальних клітин ВПЛ є необхідною, але недостатньою подією для розвитку раку [8, 71, 76, 108, 154, 161, 183, 211, 218].

2. Ендогенні (ослаблення імунної системи, порушення гормонального гомеостазу тощо) [66, 76, 119, 178, 223].

3. Змішані (незадовільні екологічні умови, порушення харчування, куріння, стреси, нейроендокринні, обмінні порушення тощо) [76, 106, 175].

За результатами досліджень, доведено, що за рахунок пригнічення імунної системи куріння в два ризи збільшує ризик тяжкої дисплазії у жінок хронічно інфікованих ВПЛ. Відмічено і інші фактори пригнічення імунної системи та ризику інфікування ВПЛ і ДШМ, такі як: прийом імуносупресивних препаратів з приводу трансплантації органів або інфікування вірусом імунодефіциту людини. Хронічна інфекція та ВПЛ є найважливішим фактором ризику розвитку ДШМ, особливу при помірному та тяжкому ступені дисплазії [85, 143, 179, 204, 214].

Науковці встановили, що підвищений ризик хронічного інфікування ВПЛ та /або ризик по рецидиву ДШМ у жінок корелює з наступними чинниками: ранній початок статевого життя; раннє народження першої дитини (до 18 років), наявність декількох статевих партнерів; контакт з партнером, який має кілька статевих партнерш; з партнером у якого не виконана циркумцизія, запальні захворювання генітального тракту і комутагени, порушення мікробного пейзажу піхви (бактеріальний вагіноз, кандидоз), застосування пероральних і внутрішньоматкових засобів контрацепції, травматизація під час абортів, екстрагенітальна патологія, яка пов'язана із імунодефіцитом та дисбактеріозом (часті гострі респіраторні вірусні захворювання та хронічні захворювання травної системи), застосування неоптимальної терапії та пристрась до паління, тривалий прийом комбінованих оральних контрацептивів (більше 5 років) [7, 74, 96, 86, 175, 201, 215].

Крім вищеописаних факторів ризику в розвитку ДШМ і РШМ обговорюється значимість генетичної схильності, асоціація диспластичних змін з бактеріальним вагінозом. Підтверджено роль абсолютної або відносної гіперестрогенії в генезі ДШМ [21,65, 77, 87, 214].

Наведені вище факти свідчать про те, що дисплазія епітелію шийки матки є дійсно передраковим станом, а хворі, у яких її діагностують, відносяться до групи високого ризику розвитку РШМ [76, 145, 178, 216].

Отже, вчені встановили діагностичні проблеми, що існують на сьогоднішній день для раннього встановлення діагнозу, це:

- «плутанина» в термінах;
- змішування лікарями понять цитологічна і кольпоскопічна класифікація; відсутність в 40-60% випадків грамотної інтерпретації кольпоскопічної картини;
- відсутність в 30% випадків адекватного цитологічного висновку [23, 25, 34, 46, 76].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я і Європейської організації досліджень з генітальних інфекцій і неоплазії, а також Національного інституту здоров'я США, головним фактором патогенезу ДШМ вважається інфікування вірусом папіломи людини [96, 117, 122, 175].

За даними літератури, в даний час відомо більше 120 типів ВПЛ, 40 з яких тропних до проліферативних епітеліальних клітин базального шару епідермісу слизових оболонок і шкірного покриву сечостатевих органів та передаються статевим шляхом[1, 43, 74, 79, 82, 173, 183, 214, 217].

Доведено, що ВПЛ спостерігається у 3-55% сексуально активних чоловіків та жінок у віці від 19 до 49 років та верифікується кількома фенотипами[119, 123, 178, 218]. Автори встановили, що

ризик протягом життя заразитися ВПЛ через статевий контакт становить 80% [86, 128, 173, 211].

Дослідники вказують, що типами вірусу папіломи людини високого онкогенного ризику визнані 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 [82, 147, 156]. У світі найбільш поширеними є 16 і 18 типи і виключно з цими типами достовірно доведено кореляцію з РШМ [33, 47, 82, 160, 215].

Встановлено, що у жінок, інфікованих ВПЛ, ДШМ виникає в 10 разів частіше, ніж у неінфікованих [50, 86, 124, 216].

За даними досліджень, при легкій дисплазії ВПЛ визначається в 25% випадків, помірній – 80%, важкій дисплазії і cancer in situ – 88% [134, 146, 173].

У 99,7% випадків РШМ в організмі жінки виявляється присутність того чи іншого серотипу ВПЛ [87, 96, 125, 214, 217].

Автори вказують, що з огляду на першорядну роль ВПЛ в розвитку цервікальної неоплазії та високу поширеність даної інфекції серед населення, скринінг на ВПЛ здійснює важливий напрямок ранньої діагностики соціально значущих захворювань шийки матки [80, 96, 120, 211, 218].

У той же час автори вказують, що широке виявлення ВПЛ у населення без урахування характеру перебігу інфекції призводить до гіпердіагностики, що може визначати надмірно агресивну медикаментозну та хірургічну тактику гінеколога і онколога [86, 96, 178, 214, 216].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я при відсутності обтяжуючих чинників протягом трьох років плоскоклітинні внутрішньоепітеліальні ураження низького ступеня тяжкості, що містять ВПЛ, піддаються регресії в 50-60% спостережень. У той же час у 15-28% жінок з наявністю ВПЛ високого онкогенного ризику

(при нормальній цитології) протягом двох років розвивається сквамозна інтраепітеліальна неоплазія [1,16, 87, 127, 179, 192, 215].

Однак сам ВПЛ ізольовано від інших чинників ризику не здатний викликати неопластичну трансформацію або РШМ [36, 86, 161, 211, 217].

Крім ВПЛ, до числа збудників найбільш розповсюджених генітальних інфекцій автори відносять віруси родини Herpes Viridae (віруси простого герпесу 1-2 типу – ВПГ 1-2 типу і цитомегаловірус – ЦМВ), які часто рецидивують і не викликають стійкого імунітету [8, 16, 96, 173, 179].

У США, Канаді, країнах Євросоюзу носіями таких вірусів є 30-50% населення [96, 121, 157, 214].

Вірус простого герпесу передається, зазвичай, від людини до людини під час статевого акту, проте можлива передача під час тактильного контакту через шкіру з інфікованою людиною. Після контакту вірус гематогеним та лімфогенним шляхом поширюється по організму, в тому числі і в слизову шийки матки [15, 183, 204, 215].

Доведено, що ще однією поширеною інфекцією статевих шляхів жінок є хламідіоз враховуючи тропність *Chlamydia trachomatis* до призматичного епітелію ендocerвіксу. Пов'язана з цими збудниками значна частота хронічних запальних процесів ендocerвіксу свідчить про необхідність подальшого вивчення ролі цих комутагенів у розвитку фонових і передракових процесів шийки матки [8, 16, 96, 187, 220].

Дані аспекти розширюють коло проблеми розвитку патології шийки матки та охоплюють загальний репродуктивний потенціал населення, впливаючи на можливість зачаття і виношування вагітності, підвищуючи ризик народження недоношених дітей. За даних умов особливого значення мають різні ретро- і проспективні наукові

дослідження, метою яких є виявлення та визначення значущості, а також корелятивних взаємин нових факторів ризику [17, 35, 38, 44, 114].

Доведено, що сукупність наявності ВПЛ, хламідіозу, вірус герпесу або трихомоніазу є визначальним в етіології ДШМ та РШМ [8, 16, 179, 183, 201].

Також згідно сучасним уявленням активна проліферація аеробної та анаеробної умовно-патогенної мікрофлори полові сфери у пацієнтів з ВПЛ може призводити до розвитку важкого та рецидивуючого перебігу інфекційно-запальних захворювань слизових оболонок та підвищувати чутливість організму до опортуністичних інфекцій [8, 53, 74, 204].

Особливості перебігу запальних захворювань статевих шляхів залежать від масивності інфікування, ступеня вірулентності та токсичності продуктів життєдіяльності збудників та синергізму їх впливу на макроорганізм [74, 187, 197, 220].

Встановлено, що в групах жінок з запальним типом мазка та з легкою дисплазією в складі біоценозу домінують збудники герпетичної або цитомегаловірусної інфекції на фоні збільшення показників вияву грампозитивної кокової мікрофлори та дефіцита захисної мікрофлори. В групі жінок з дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості дослідниками було зареєстровано збільшення частоти діагностики папіломавірусної інфекції, хламідіоза, збільшення питомої ваги в спектрі виділеної мікрофлори анаеробних бактерій (гарднерела, мобілюнкус) та значне зниження рівня лактобацил [18, 55, 74, 219].

Науковці дослідили відмінності частоти та складу асоціацій збудників інфекційних захворювань від стану епітелія слизової оболонки шийки матки. Найбільшу частоту асоціативних форм конта-

мінації шийки матки було виявлено у жінок з папіломавірусною інфекцією та з дисплазією шийки матки середнього ступеня важкості. У жінок з ВПЛ та запальним типом мазка та жінок з легкою дисплазією шийки матки асоціації кількох патогенів реєструвались з меншою частотою [8, 54, 74, 188, 214].

За результатами досліджень, остаточні фактори, які визначають характер і перебіг патологічного процесу, зумовленого вірусом папіломи людини, а особливо ризик розвитку злоякісної трансформації цервікального епітелію повністю не з'ясовані [56, 188, 190, 197].

Деякі автори велике значення в протистоянні організму вірусним інфекціям надають імунітетним клітинам та гуморальним факторам, що діють на системному та локальному рівні. Оскільки ВПЛ – це епітеліотропний вірус, важливим є стан місцевого захисту органів репродуктивної системи. Дані щодо змін показників клітинного та гуморального ланок імунітету при ВПЛ та окремих стадіях канцерогенезу є в багатьох наукових працях [48, 57, 192, 201]. Є спроби встановити вплив етіологічного фактору на імунітопатогенез неопластичного процесу, але отримані результати розрізнені та дискусійні [58, 188, 190, 220].

Деякі дослідники довели, що сприятливе тло для розвитку диспластичного процесу шийки матки створює хронічне запалення, у результаті взаємопов'язаних розладів імунної системи, зокрема локальної, кровопостачання стромального компонента і клітинного оновлення цервікального епітелію. Проведений аналіз вмісту та розподілу клітин лімфоїдного ряду в шийці матки виявив різноманітні типи реакцій імунітокомпетентних клітин, що визначають активну участь механізмів місцевого імунітологічного захисту в змінах епітелію і сполучної тканини [1, 57, 59, 190].

Автори встановили вірогідне зростання лімфобластів при ДШМ середнього ступеня. Серед елементів клітинного інфільтрату також переважали лімфоцити, макрофаги та нейтрофільні гранулоцити. При важкій ДШМ у 68,5 % була наявна запальна інфільтрація як багат шарового плоского епітелію, так і стромы. У 21,6 % випадках різко виражена, у 29,6 % – помірна, у 24,1 % відмічалась вогнищева інфільтрація, переважно субепітеліальної локалізації. Незалежно від інтенсивності запального процесу серед елементів клітинного інфільтрату переважали лімфоцити [58, 188, 214].

Дослідники встановили, що лімфоцити розташовувалися або рівномірно дифузно, або формували множинні дрібні скупчення з нейтрофільними гранулоцитами, макрофагами та плазматичними клітинами. Такі скупчення спостерігались субепітеліально, навколо капілярів та вогнищ ендощервікозу. При ДШМ важкого ступеня кількісний показник плазматичних клітин наближався до показника контрольної групи. Натомість об'ємна частка лімфобластів перевищувала в чотири рази контрольні показники, у 2,8 та 1,5 рази відповідно об'ємної частки їх при ДШМ легкого та середнього ступеня [8, 58, 163, 197].

Для уточнення ступеня ДШМ та підвищення якості діагностичного процесу, науковці ведуть пошук морфологічних критеріїв, в основі яких лежить збереження притаманних, втрата чи набуття нових молекулярно-біологічних властивостей неотрансформованих епітеліальних клітин. Багато досліджень присвячене вивченню молекул клітинної адгезії таких, як інтегрини, кадгерини, селектини, муцини, іммуноглобулінова суперродина [56, 176, 190, 214].

За літературними даними, розрізняють два основні варіанти, або дві стадії розвитку ВПЛ.

I стадія репродуктивної інфекції, при якій дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) ВПЛ знаходиться в інфікованій клітині, поза хромосоною, у вільному (епісомальному) стані. При цьому жінка може інфікувати інших, але сама не хворіє, а організм, при певних сприятливих умовах, може сам елімінувати патоген [57, 86, 174, 192, 201].

II стадія інтегративної інфекції, при якій ДНК вірусу вбудується в геном інфікованих клітин [1, 58, 87, 176].

Науковцями виділені наступні етапи канцерогенезу шийки матки, зумовленого вірусами папілом:

- 1) первинне інфікування вірусом;
- 2) персистенція геному ВПЛ в епісомальній формі та можливість продукції вірусних частинок з наступним вторинним інфікуванням;
- 3) інтеграція вірусної ДНК в клітинний геном;
- 4) індукція мутацій в клітинній ДНК, що викликають нестабільність клітинного геному;
- 5) селекція клону клітин з мутантною ДНК;
- 6) активне розмноження даного клону клітин та ріст пухлини [56-58, 161, 183, 214].

Встановлено, що II стадія є першим кроком до пухлинної трансформації, так як відбувається часткова втрата вірусного генетичного матеріалу, але зі збереженням онкобелков Е6 і Е7 і їх подальшої гіперекспресією [29, 44, 173, 176].

Автори вказують, що білок Е6 нейтралізує дію лімфокіна інтерлейкіну – 18 та зв'язує туморсупресивний білок р53 – провідний компонент внутрішньоклітинного анти канцерогенезу [45, 92, 174, 187, 214].

Також дослідники встановили, що активна репродукція ВПЛ в інфікованих клітинах індукує утворення агресивного естрогену – 16 α -гідроксіестрону [46, 105, 193, 201].

Таким чином, згідно з сучасними уявленнями, формується порочне коло, при якому вірус через утворення агресивної форми естрогенів створює сприятливі умови для розвитку пухлини, стимулюючи синтез онкобілка E7. Встановлено, що онкобілок E7, з одного боку, активує механізми патологічної проліферації клітин, а з іншого – нейтралізує противірусну і протипухлинну активність інтерферону- α 2 за рахунок його властивості вибірково блокувати більшість генів, індукованих інтерфероном [47, 86, 92, 183].

Автори вказують, що ця закономірність не є абсолютною, оскільки в ряді випадків в злоякісних пухлинах ідентифікується епісомальна форма ДНК ВПЛ, або комбінація епісомальної та інтегративної форм персистенції вірусу [48, 56, 187, 204].

Деякі науковці встановили, що визначення змісту онкобілка E7 ВПЛ 16 і 18 типів в цервікальних пробах служить критерієм в оцінці характеру (ступеня злоякісності) патологічного процесу шийки матки і дозволяє уникнути хибнопозитивних результатів, обумовлених короткочасною і / або минулою присутністю ВПЛ в організмі людини [6, 44, 86, 214].

За даними досліджень, виявлений онкобілок E7 ВПЛ 16 і 18 типів означає, що на субклітинному рівні вже запуснені процеси клітинної трансформації (малігнізації). Однак, інші науковці уточнюють, що з точки зору подальшого розвитку і впровадження в клінічну практику найбільш оптимальною і перспективною виглядає оцінка ступеня метилювання не одного, а групи ключових генів, що контролюють процеси канцерогенезу, так як більшість пухлин не є моногенними [46, 87, 220].

Встановлено, що білок E7 ВПЛ, його онкогенних серотипів при взаємодії з продуктом гена ретинобластоми призводить до активації проліферації [47, 52, 174, 214].

Також, науковий інтерес уявляють результати досліджень, які встановили, що експресія білка Ki-67 збільшується з наростанням ступеня диспластичних уражень епітелію шийки матки і досягає максимуму при інвазивному плоскоклітинному РШМ, одночасно з цим змінюється і локалізація Ki-67-позитивних клітин у товщі епітелію: збільшення кількості клітин у середньому і поверхневому відділах епітелію шийки матки при прогресії дисплазії [61, 135, 140, 162, 180].

Авторами встановлено, що дана подія збільшує експресію гена $p16^{INK4a}$, який є інгібітором циклінзалежних киназ і грає важливу роль в регуляції клітинного циклу. Підвищена експресія $p16^{INK4a}$ може запускати зупинку клітинного ділення [98, 180, 189, 207, 222]. Багато пухлини характеризуються інактивацією гена $p16^{INK4a}$, що призводить до порушення регуляції клітинного циклу і до неконтрольної проліферації клітин. У пухлинах, пов'язаних з трансформуючою дією ВПЛ, відзначається зростання експресії $p16^{INK4a}$, яке виявляється неефективним для регуляції клітинного циклу [37, 86, 98, 222].

Деякі дослідники повідомляють про наявність взаємозв'язку між інфікуванням ВПЛ16 епітелію шийки матки, зростанням рівня експресії їм $p16^{INK4a}$ і зростанням ступеня тяжкості дисплазії [87, 180, 189]. Крім того, імуногістохімічні маркери ВПЛ 16 і $p16^{INK4a}$ були запропоновані авторами як біомаркери, прийняті для оцінки ступеня тяжкості диспластичних змін в ШМ [86, 141, 189, 207, 222].

В той же час інші дослідники, P. Zhong et al. (2015), не виявили кореляцій між рівнями експресії ВПЛ 16 і $p16^{INK4a}$ в епітелії шийки матки з ДШМ різного ступеня тяжкості [87, 230].

Автори, які отримали дані о відсутності статистично значущих відмінностей між показниками експресії Ki-67, p16^{INK4a}, ВПЛ16 в епітелії шийки матки з важкою дисплазією і в пухлинними клітинами раку шийки матки наголошують, що ці маркери не грають вирішальної ролі в диференціальній діагностики важкої дисплазії і плоскоклітинного раку шийки матки [86,148, 149].

Таким чином, для формування незворотньої неоплазії необхідні наступні чинники: по-перше, активна експресія генів E6 і E7, причому високоонкогенних типів ВПЛ-16 і 18; по-друге, індукція метаболічних механізмів конверсії естрадіолу в 16 α -гідроксіестрон; по-третє, індукція множинних пошкоджень хромосомної ДНК в інфікованій клітині, яка завершує процес переродження [1, 76, 118, 176, 206].

За літературними даними, до основних методів діагностики ВПЛ відносяться: полімеразна ланцюгова реакція – метод молекулярної біології, що дозволяє домогтися значного збільшення малих концентрацій певних фрагментів нуклеїнової кислоти в біологічному матеріалі, імуноферментний аналіз – імунологічний метод якісного або кількісного визначення онкобелков E7 ВПЛ 16 і 18 типу, в основі якого лежить специфічна реакція антиген-антитіло; для визначення клінічно значущої концентрації ВПЛ в тканини використовуються різні тести, полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу [62, 87, 184].

Автори вказують, що діагностика методом полімеразної ланцюгової реакції не дозволяє достовірно виявити осіб з підвищеним ризиком розвитку РШМ, так як виявляє ВПЛ у великій кількості цитологічних нормальних проб. Це пояснюється тим, що 50-90% (за різними даними) сексуально активного населення були інфіковані тим чи іншим типом ВПЛ в будь-який період свого життя,

а 30% жіночого населення є постійними носіями ВПЛ [47, 86, 183, 208].

Науковці встановили, що підтвердження етіологічної ролі ВПЛ у розвитку РШМ в даний час призвело до того, що тестування на ВПЛ стало розглядатися як можливий компонент скринінгу цього захворювання. Автори наголошують, що важливо розділити ВПЛ-інфекцію та ВПЛ-асоційоване захворювання (передрак) і визначити ризик його прогресії [87, 138, 199].

Згідно з дослідженнями, практично будь-які методи виявлення ДНК ВПЛ володіють 95-100%-ною діагностичною чутливістю по відношенню до важких дисплазій і раку шийки матки [86, 139, 184]. Однак, автори вказують, що якісне визначення ДНК ВПЛ має спірну клінічну значимість, оскільки не дозволяє прогнозувати перебіг інфекції. Науковці вважають, що якщо отримується негативний тест на ВПЛ, то можна вважати, що у пацієнтки низький ризик розвитку раку шийки в найближчі три роки. Однак якщо тест на ВПЛ позитивний, то це не дає підстави стверджувати, що у пацієнтки високий ризик розвитку раку шийки матки [87, 184, 199, 208].

Деякі автори в якості одного з критеріїв клінічно значущої інфекції, з високим ступенем ймовірності здатної розвинути в неоплазію, розглядають вірусне навантаження, хоча прогностична цінність цієї методики в даний час однозначно не визначена. У дослідженнях показано, що у пацієнтів з високими концентраціями вірусних геномів в зразках ризик розвитку ДШМ середнього та тяжкого ступенів вище, ніж у пацієнтів, що мають низьке вірусне навантаження [9, 70, 86, 206].

Інші автори не виявили достовірних відмінностей між відносними концентраціями ВПЛ у жінок з ДШМ і вважають, що ступінь

вірусного навантаження не відображає тяжкості поразок і не може служити діагностичним критерієм [1, 87, 184, 204].

В даний час остаточно не визначена доцільність включення ідентифікації та типування ВПЛ в програми скринінгу РШМ. Експертними організаціями США та в країнах Європи рекомендується поєднання цитологічного дослідження і ВПЛ тестування лише для жінок старше 30 років [86, 150, 172, 199, 208].

Більшість авторів вказує, що незважаючи на виняткову цінність цитологічного дослідження за методом Папаніколау цервікальних мазків для діагностики преінвазивних форм пухлинного процесу, при діагностиці інвазивних форм РШМ частота хибно-негативних результатів даного тесту може досягати 50%, чутливість традиційного методу становить менше 60%, а специфічність близько 40%. Дослідники вказують на недоліки загальноприйнятого цитологічного дослідження, якими є відсутність стандартизованої методики забору матеріалу, що на 40-80% знижує ефективність скринінгу [87, 187, 206].

Згідно сучасних уявлень, при підозрі на патологію шийки матки хвора підлягає другому етапу обстеження (поглибленої діагностики): кольпоскопія з прицільною біопсією вагінальної частини шийки матки і кюретаж ендцервіксу з метою морфологічної верифікації діагнозу [86, 204, 211].

За даними літератури, специфічність кольпоскопії, як візуального методу дослідження з чутливістю до 80-90% у визначенні субклінічної форми РШМ та інших патологічних змін піхвової частини шийки матки не перевищує 30-60% [87, 126, 159, 213].

Автори вказують, що для ДШМ характерні наступні кольпоскопічні критерії: лейкоплакія (більш характерна груба лейкоплакія), пунктуація (ніжна і груба), мозаїка (ніжна і груба), ацетобілий епіте-

лій і йоднегативні ділянки (що не реагують на тест з оцетовою кислотою), а також варіанти поєднань різних видів аномальних кольпоскопічних ознак. Проба Шиллера, як правило, негативна. Ацето-білий епітелій характерний для всіх ступенів ДШМ і дозволяє запідозрити патологію на ранніх стадіях розвитку [86, 199, 213].

Типовим для ДШМ легкого-середнього ступеня дослідники вважають відносний мономорфізм кольпоскопічних змін: однакові колір, рівень розташування, незначна відмінність форм і розмірів епітеліальних комплексів. При кольпоскопічному виявленні поліморфізму епітеліальних і судинних змін передбачають ДШМ важкого ступеня [44, 87, 205, 213].

Деякі дослідники встановили, що гістологічний метод дослідження прицільно взятого матеріалу біопсії вагінальної частини шийки матки не може бути застосований часто і не дає прогнозу щодо прогресії ДШМ. Застосування даної методики можливо у випадках візуальних змін шийки матки [86, 204, 224].

За даними літератури, все більше застосування в клінічній практиці знаходить методика рідинної цитології, при якій досліджуваний матеріал поміщається в спеціальний стабілізуючий розчин, який забезпечує його збереження без зміни морфологічних і імуноцитохімічних властивостей [45, 87, 171, 209].

У деяких дослідженнях було показано, що матеріал, отриманий традиційним способом, в 10 разів частіше виявляється неінформативним в порівнянні з матеріалом, отриманим методом рідинної цитології: 10% і 1% відповідно [1, 86, 205, 211].

В деяких економічно розвинутих країнах (наприклад, в США, Великобританії) метод рідинної цитології обраний в якості скринінгу. Незаперечною перевагою методики є те, що зразок може бути використаний для молекулярного дослідження, наприклад для імуно-

цитохімічного визначення онкомаркера p16ink4a, експресія якого, за даними деяких досліджень, пов'язана з низькою, помірною та важкою дисплазією [87, 112, 209].

Деякі науковці провели кореляцію з результатами гістологічного дослідження при використанні традиційного цитологічного методу та встановили, що кореляція не перевищує 60%, а при використанні методики рідинної цитології вона наближається до 100% (99%). Автори досліджень резюмували, що метод рідинної цитології є більш надійним лабораторним тестом, зменшує кількість помилково негативних результатів, зменшує кількість незадовільних для аналізу препаратів і час, необхідний лікарю-цитологу для оцінки клітинного матеріалу [45, 86, 206].

З 2006 р. рідинна цитологія включена в Узгоджені рекомендації по веденню жінок з цитологічними аномаліями шийки матки і схвалена для застосування Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) [87, 113, 211]. Рідинна цитологія повинна обов'язково виконуватися в тих випадках, коли в подальшому планується імуноцітохімічні дослідження [86, 133, 151].

За даними літератури, найбільш інформативним методом дослідження шийки матки є гістологічне дослідження препарату, проведене після конізації шийки матки з вишкрібанням цервікального каналу [172, 211, 220, 224].

Однак автори вказують, що навіть якщо діагноз дисплазії морфологічно верифіковано, ймовірність переходу дисплазії в рак становить менше 50% [87, 229].

Отже, є необхідність пошуку нових прогностичних ознак клітинної проліферації з несприятливим прогнозом ще на стадії ранніх клітинних змін, коли кольпоскопія і цитологія недостатньо ефективні.

Таким чином, при існуючих і пропонованих методах дослідження епітелію шийки матки необхідний пошук і впровадження нових діагностичних методик, критеріїв, і методів скринінгу, які допоможуть в ранній діагностиці ДШМ і РШМ, а також оптимізації подальшої лікувальної тактики.

У зв'язку з вищевикладеним питання профілактики ДШМ і ранньої діагностики початкових стадій РШМ як і раніше залишаються найважливішою медичною і соціальною проблемою, що потребує подальшого вдосконалення.

1.2 Сучасні методи лікування дисплазії епітелію шийки матки

За даними літератури, вибір методу лікування ДШМ має ґрунтуватися на дотриманні забезпечення оптимальної терапії, в результаті чого буде попереджено виникнення рецидивів захворювання і прогресування патологічного процесу. Застосування методів лікування, які поєднують онкологічну радикальність та функціональну збереженість органу у жінок, який за рахунок своїх особливостей займає важливе місце в репродуктивній системі, визначаючи перспективи повноцінного запліднення, неускладненого виношування вагітності та пологів у термін, повинні ґрунтуватися на основі персоналізованої стратифікації ризику по виникненню рецидивів ДШМ і дозволяти зберегти репродуктивну функцію у майбутньому [2, 3, 38, 63, 96, 165, 185, 198, 210, 220].

Якщо консенсус в лікувальній тактиці по відношенню до важкої дисплазії і раку *in situ* вже досягнуто, то при помірній та легкій дисплазії багато що залежить від суб'єктивної думки лікуючого лікаря. Він повинен зіставити цитологічний висновок, клінічну,

кольпоскопічні картину, вік пацієнтки, її репродуктивний анамнез і плани і прийняти рішення (в діапазоні від спостереження без лікування до конусоподібної ексцизії шийки матки) [86, 116, 185, 192, 198].

При цьому найчастіше лікар стоїть перед нелегким вибором, так як агресивна тактика не завжди виправдана (особливо у молодих пацієнток), а необґрунтовано обрана вичікувальна тактика може загрожувати розвитком рака [69, 87, 185, 198, 210].

Деякі дослідники вважають, що при легкому ступені ДШМ показано спостереження, без специфічного лікування, що полягає у додаткових вагінальних оглядах та дослідженні цитології кожні три або шість місяців. При помірному та важкому ступені ДШМ, або при низькому ступені, який спостерігається протягом двох років, показано інвазійне видалення аномальних клітин з метою зниження ризику розвитку РШМ [116, 153, 185, 198, 220].

За даними інших досліджень, пацієнтки з ДШМ легкого ступеня можуть спостерігатися за умови відсутності хронічних інфекційних захворювань і наявності нормального стану імунної системи, але не більше 6-9 міс, і якщо немає ознак самостійної регресії, показана лікувальна процедура [76, 137, 166, 229].

Деякі українські вчені наголошують, що всі передракові стани вимагають негайного лікування. Виняток становлять лише випадки встановлення діагнозу під час вагітності в різні терміни. Таку категорію пацієнтів необхідно направити до онкогінеколога для вирішення питання про пролонгацію вагітності [24, 76, 81, 100].

Онкологи акцентують, що всі пацієнтки з ДШМ важкого ступеня повинні лікуватися тільки в спеціалізованому онкологічному закладі [76, 186, 192].

За даними нечисленних досліджень, встановлена фенотипична нормалізація атипичного клону клітин внаслідок активізації місце-

вого і загального імунітету, вироблення власних інтерферонів і посилення процесів фагоцитозу [14, 44, 76, 220].

Деякі автори рекомендують починати з лікувальних заходів, направлених на ліквідацію запального процесу шийки матки та піхви, порушеного менструального циклу, видалення патологічно зміненої тканини, стимуляцію регенерації багатошарового плоского епітелію. Науковці вказують, що сучасне лікування запального процесу в ділянці шийки матки складається з трьох основних компонентів: антибіотикотерапія з обов'язковим місцевим лікуванням, імунокорекція, відновлення нормального мікробіоценозу піхви та корекція місцевого імунітету [1, 13, 30, 210].

За даними досліджень встановлено, що лікування хронічних урогенітальних інфекцій без корекції імунних порушень є мало-ефективним, тому терапію антибіотиками обов'язково доповнюють препаратами, що володіють імунокоригуючою дією та середниками для стимуляції неспецифічного захисту [11, 22, 26, 45].

Згідно з рекомендаціями експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, фонові захворювання шийки матки не є протипоказом до застосування комбінованих оральних контрацептивів [4, 15, 72]. Деякими авторами доведено, що використання вказаних препаратів у більшості випадків є методом монотерапії ектопії шийки матки у молодих жінок або є підготовчим етапом перед деструкцією [4, 73, 90]. Науковці встановили, що методом вибору можуть бути трьох-фазні комбіновані оральні контрацептиви з тривалістю застосування 6-12 місяців. Інші дані літератури вказують, що використання монофазних контрацептивів протягом 6 місяців не приводить до прогресування захворювання, тоді як збільшення терміну застосування сприяє розвитку в екзоцервіксі дистрофічного процесу, що сповільнює епідермізацію, а також може викликати посилення мета-

пластичної активності, розвиток дисплазій та їх трансформацію [49, 67, 97].

Деякі дослідники в комплексному лікуванні захворювань шийки матки надають увагу корекції порушеного перекисного окислення ліпідів та покращення антиоксидантного захисту за рахунок призначення вітамінів А та Е [46, 51, 68].

Багато авторів рекомендують включати в комплексну терапію антигомотоксичні, метаболічні середники, адаптогени [1, 15, 28].

Деякі автори вказують на високу ефективність застосування препаратів інтерферону в комплексній терапії захворювань шийки матки та інфекцій, що передаються статевим шляхом [10, 41, 47].

Встановлено, що антибактеріальна активність інтерферонів обумовлена підвищеною фагоцитарною активністю, утворенням імуноглобулінів, посиленням цитотоксичності природних кіллерів [4, 10, 75].

Але більшість дослідників встановили, що ефективність медикаментозного лікування ДШМ не доведена, тому методом лікування залишається хірургічне видалення патологічно зміненої тканини шийки матки [48, 150, 220].

За даними літератури, методи лікування можуть бути різними: вплив фізичними і хімічними факторами, електрохірургічні, радіохвильові і аргоноплазмові, ножова ампутація [27, 29, 76, 101, 111, 186, 210, 227].

Метою всіх даних методів є надійне виліковування пацієнтки шляхом деструкції епітелію з різною глибиною проникнення, а також повне видалення патологічного вогнища з підлеглими структурами в межах здорових тканин [76, 169, 193, 210].

У той же час автори встановили, що зростання частоти необґрунтованих хірургічних втручань на шийці матки у жінок

репродуктивного віку підтверджує необхідність проведення додаткових досліджень в цьому розділі гінекології [13, 96, 220].

Деякі автори вказують, що понад 90% пацієнток може бути оперовані амбулаторно шляхом виконання кріокоагуляції, що в умовах наднизьких температур дає можливість знищити аномальні клітини у 99% випадків. Перевагою методу є його застосування без анестезії [1, 13, 44].

Науковці встановили, що кріодеструкція може бути проведена жінкам, які мають позитивні результати скринінгу, в разі якщо вся зона ураження і місце переходу плоского епітелію в циліндричний добре візуалізуються, а площа ураження при цьому займає не більше 75% ектоцервікса. Важливим клінічним аспектом після проведеного лікування є настороженість до здатності рецидування ДШМ [1, 10, 13].

За даними досліджень, поряд з кріокоагуляцією застосовується метод лазерної терапії. Метод ефективно, на рівні 90%, знищує аномальні клітини, є більш щадним, оскільки не утворює рубців, проте є дорожчим та потребує застосування місцевої анестезії [7, 27,37, 69].

За останні роки все ширше застосовується аргоноплазмова коагуляція, як метод монополярного високочастотного впливу на тканини. Енергія струму високої частоти передається на тканину безконтактним способом, з допомогою іонізованого газу (аргону) з утворенням аргоноплазмового факелу між електродом та тканиною. При дії на тканини проходить її локальне нагрівання та коагуляція, глибина якої не перевищує трьох міліметрів і залежить від тривалості дії, режиму апарату та встановленої напруги [15, 72, 78].

Деякі науковці виділяють електрохірургічне висічення петлею, яке дозволяє видаляти візуально аномальні клітини шийки матки та

виконується під місцевою анестезією з ефективністю досягнення терапевтичного ефекту на рівні 90% [60, 66, 186, 226].

У аббревіатурном скороченні петлевий ексцизії зазвичай використовується LLETZ (large loop excision of the transformation zone) у Великобританії або LEEP (loop electrosurgical excisional procedure) в США [60, 66, 193, 220]. Робота з пристроєм для ексцизії повинна виконуватися так, щоб видалення тканин не супроводжувалося появою термічних артефактів [60, 193, 226].

Інші дослідники вважають альтернативним, з ефективністю 70-98%, хірургічний метод конізації шийки матки, при якому видаляється конусоподібний фрагмент шийки матки з частиною цервікального каналу. Цінність процедури полягає у тому, що вона дає можливість радикального видалення неоплазми, яка поширюється за межі шийки матки. Перевагою методу є можливість дослідити видалений фрагмент тканини шляхом гістологічного дослідження, що є особливо важливим при діагностиці на наявність атипівних(ракових) клітин [5, 99, 186, 221, 224, 225].

Науковці провели аналіз результатів лікування шийки матки радіохірургічним методом та встановили, що метод характеризується хорошою візуалізацією маніпуляції внаслідок повного інтраопераційного гемостазу, а також відсутності задимлення операційного поля, характерного для оперативних втручань, які виконуються за допомогою електропетлі. Крім того, використання радіохвильової хірургічної апаратури забезпечувало хороший гемостатичний ефект, що дозволило найправильніше спланувати об'єм шийки матки, що видалялася. Окрім цього була відсутня необхідність ушивання кукси шийки матки [1, 29, 31, 60, 101].

Автори довели, що це скорочує тривалість операції, сприяє підвищенню інтенсивності використання операційної, а також еконо-

мить вживані для наркозу препарати. При цьому, після радіохірургічного лікування шийки матки вишкрібання частини цервікального каналу, що залишилася, виконувалася безпечно, а після електроексцизії в цьому випадку виникав ризик ушкодження коагуляційного струпа [31, 104, 129].

За результатами різних досліджень, після оперативного лікування ДШМ стеноз цервікального каналу спостерігається у 7,0-15,0% хворих, досить часто розвивається посткоагуляційний ендометріоз (9,9%), що надалі вимагає проведення додаткових лікувальних заходів [31, 60, 186].

За даними літератури рецидиви після хірургічного лікування ДШМ складають 5-31% і переважно проявляються протягом перших двох років після операції [4, 7, 31, 158]. Резидуальна хвороба виявляється приблизно у половини хворих, у яких в краях резецированої тканини мав місце неопластичний процес, а в інших випадках атипові зміни в залишкової частини ШМ здатні самостійно регресувати. Разом з тим відсутність атипових клітин в краях видаленої тканини не виключає повторного розвитку неопластичного процесу [13, 31, 167, 226].

В даний час існуючі методи прогнозування недостатньо ефективні в оцінці характеру подальшого перебігу ДШМ, в зв'язку з чим принципи формування груп підвищеного онкологічного ризику вимагають подальшої розробки. Згідно з численними даними літератури, ексцизійні методи лікування ДШМ мають переваги в порівнянні з іншими деструктивними методами в тому, що дозволяють оцінити характер віддаленої ділянки тканини і забезпечують радикальність втручання [60, 129, 168, 221].

Дослідники встановили, що у жінок з негативними результатами скринінгу в анамнезі ризик розвитку РШМ низький, а для

пацієнок, які проходили лікування з приводу ДШМ середнього ступеня попередні 20 років, ризик залишається в 5-10 разів більше, ніж в загальній популяції [7, 14, 27, 129]. Таким чином, автори вважають, що жінки, що проходили в анамнезі лікування з приводу ДШМ середнього ступеня, повинні продовжувати скринінгові заходи протягом наступних 20 років, навіть якщо це виходить за рамки 65 років. Скринінгові заходи повинні включати спільне тестування ВПЛ і цитологію один раз на 5 років, або тільки цитологічне дослідження 1 раз в 3 роки [27, 61, 129, 186].

За літературними даними, рецидиви або залишкові поразки після хірургічного лікування ДШМ складають 5-53% і переважно проявляються протягом перших двох років після операції [3, 7, 157, 193].

Так, за даними С.І. Роговської, повторне виникнення ДШМ виникає у 1-21% жінок, яким провели ексцизії. Частота рецидивів ДШМ у пацієнок з наявністю неопластического процесу в резецированої тканини шийки матки складає 22-29%, а при так званих чистих краях – 3-12% [62, 66, 89, 158].

Безумовно, неповне видалення зміненої ділянки тканини – важливий індикатор щодо невдачі лікування та рецидиву хвороби. Деякі науковці провели дослідження, включаючи 50 жінок з рецидивами або персистенцією ДШМ середнього та/або важкого ступенів, і 50 жінок без рецидивів після лікування за допомогою петлевої електроексцизії, і прийшли до висновку, що жінки з персистенцією і рецидивами ДШМ частіше мають ураження тканин шийки матки в краях резекції і, відповідно, потребують більш ретельного нагляду [14, 60, 129, 226].

Мета-аналіз трьох досліджень, що охопив 279 пацієнок, не виявив статистично значущих відмінностей у ставленні рецидиву-

вання захворювань при застосуванні ножовий конізації і петлевий ексцизії [66, 132, 157, 193].

У дослідженні опубліковані дані про порівняння LEEP з кріодеструкцією: не виявлено статистично значущих відмінностей у ставленні рецидивування хвороби протягом 6 місяців між використанням LEEP і кріодеструкції [129, 132, 195].

Однак встановлено статистично значуще зменшення ризику рецидиву захворювання через 12 місяців при використанні LEEP в порівнянні з кріодеструкцією [129, 132, 227]. У дослідженні опубліковані дані про порівняння змішаного режиму і режиму різання при використанні LLETZ, при цьому не виявлено статистично значущих відмінностей у ставленні рецидивування хвороби через 6 місяців при використанні обох режимів. В іншому дослідженні кріодеструкція по single-freeze методикою була пов'язана зі статистично незначним збільшенням ймовірності рецидиву хвороби в наступні 12 міс., в порівнянні з double-freeze методикою [1,10,13, 158, 196].

Ступінь поширення пухлинного процесу має основне значення у визначенні прогнозу захворювання. За даними українських дослідників, п'ятирічні результати вилікування хворих ДШМ становлять 100%, преінвазивним раком – 99,1%, мікроінвазивним раком – 96,8%. При інвазивному раку ці результати істотно нижче [23, 25, 60, 76, 158].

У Києві п'ятирічне виживання хворих на РШМ всіх стадій становить 62,7%, в Україні – 56,7% [23, 25, 34, 76, 102]. Однак результати лікування дисплазій, преінвазивного (карцинома *in situ*) та мікроінвазивного, або преклінічного РШМ залишаються незмінно високими, ось чому мета дослідників – це рання діагностика диспластичних процесів, преінвазивного і преклінічного РШМ та їх своєчасне адекватне лікування.

Автори вказують, що крім лікування пацієнтки необхідно також враховувати якість її життя, репродуктивний потенціал, сексуальну функцію. Все це досягається грамотним і адекватним веденням відновного періоду після хірургічного втручання. При ДШМ важкого ступеня шийку матки січуть з третьою зоною включно, і рана поверхня досить велика. Тут важливо підібрати арсенал медичних препаратів, дія яких спрямована на якнайшвидшу епітелізацію без нанесення шкоди природному біоценозу піхви [3, 76, 221].

З метою відновлення мікробіоценозу піхви та корекції місцевого імунітету на заключному етапі автори рекомендують застосування еубіотиків, таких як ацилакт, біфідумбактерин [1,3].

Деякі дослідники вважають, що призначення антибактеріальних засобів в тривалому режимі невиправдано (достатньо одноразового введення в день процедури), так як пригнічуються фактори місцевого імунітету, які так необхідні для лізису країв резекції і повноцінних процесів епітелізації [76, 96, 132, 157].

Своєчасна діагностика і адекватна терапія ДШМ, розробка і використання нових методів функціонально-щадної та водночас адекватної терапії, стає однією з найбільш актуальних проблем в профілактиці РШМ.

Таким чином, аналізуючи представлені дані літератури, можна стверджувати, що в світі до цього часу немає чітких рекомендацій щодо вибору методу терапії передпухлинної і початкової пухлинної патології шийки матки в залежності від асоціації з ВПЛ. Усі наявні методи лікування знижують ризик виникнення РШМ, проте надалі він залишається високим. Збереження найважливішого фактора репродуктивного здоров'я жіночого організму – структурно-функціональних характеристик шийки матки, є одним з основних напрямків у вирішенні питання профілактики розвитку ДШМ та її лікування.

Враховуючи все вищевказане, особливо актуальним є пошук науково обґрунтованих етіопатогенетичних підходів до органозберігаючого лікування хворих на ДШМ, які б дали змогу зменшити обсяг хірургічних втручань, а в окремих випадках і уникнути їх; знизити кількість рецидивів, а також зберегти репродуктивну, сексуальну функцію, що забезпечить якість життя жінки.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Групи пацієнток та лікувально-профілактичні заходи

На першому етапі проаналізовані результати ВПЛ-тестування більше 10 тис. жінок різних регіонів України. Для визначення особливостей ВПЛ інфікування усі обстежені були розподілені на чотири вікові групи: менше 25 років; 25-34 роки, 35-44 і 45-54 роки.

На другому етапі дослідження було обстежено 100 жінок, що звернулися на консультацію на кафедру акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика та в приватному медичному центрі «Академія вашого здоров'я».

Критеріями були наявність епітеліальної дисплазії шийки матки (ЕДШМ) легкого, середнього або важкого ступеня, підтвердженої патогістологічним дослідженням і термін спостереження не менше двох років. Вік пацієнтів в групі дослідження був від 22 до 53 років, середній вік склав $33,3 \pm 8,5$ років. Термін спостереження варіював від 2,8 до 5,5 року і, в середньому, склав $3,9 \pm 0,7$ року.

І групу складала 50 жінок з ЕДШМ, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи згідно протоколів МОЗ України (накази МОЗ України від 02.04.2014 № 236 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при дисплазії та раку шийки матки» і від 29.12.2016 № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751», додаток до наказу МОЗ України від 02.04.2014 № 236 «Рак шийки матки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах»), з яких підгрупу ІА складала 25 жінок, у яких ЕДШМ була пов'язана із вірусом

папіломи людини (ВПЛ) та підгрупу ІВ складала також 25 жінок, у яких ЕДШМ була обумовлена бактеріальною інфекцією.

ІІ групу складала також 50 жінок з ЕДШМ, які отримували удосконалений нами алгоритм лікувально-профілактичних заходів, з яких підгрупу ІІА складала 25 жінок, у яких ЕДШМ була пов'язана із вірусом папіломи людини (ВПЛ) та підгрупу ІІВ складала також 25 жінок, у яких ЕДШМ була обумовлена бактеріальною інфекцією (БІ).

Контрольну групу склали 50 пацієнок з реактивними змінами шийки матки (ШМ), діагностованими на підставі гістологічного дослідження, у віці від 20 до 46 років (середній вік $32,37 \pm 6,04$ року). Термін спостереження був від 3,50 до 4,05 року і, в середньому, склав $3,51 \pm 0,19$ року.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи включали наступні моменти.

При дисплазії легкого ступеня (ЦІН І) проводилась етіотропна протизапальна терапія. При папіломавірусній інфекції використовувались препарати інтерферону. Кольпоскопічний та цитологічний моніторинг відбувався протягом курсу лікування. Проста і розширена кольпоскопія виконувалась за допомогою відеокольпоскопа Scaner МК200 (Україна) з прицільною біопсією та подальшим морфологічним дослідженням біоптатів. При неповному лікувальному ефекті (наявності кольпоскопічних та цитологічних ознак ЦІН І) повторний курс лікування здійснювали через 6 тижнів з наступною діатермокоагуляцією біактивним електродом або кріодеструкцією. Контрольний огляд проводився через 6 тижнів. В подальшому відбувався моніторинг 1 раз на 3 місяці протягом одного року.

При дисплазії помірного ступеня (ЦІН ІІ) також використовувалась етіотропна протизапальна терапія та препарати інтерферону

при наявності ВПЛ, кольпоскопічний та цитологічний моніторинг протягом курсу лікування. Після ліквідації запального процесу проводилась діатермоексцизія патологічного осередку (зони трансформації). В подальшому реабілітація здійснювалась шляхом використання ректальних супозиторіїв з метилурацилом щодня протягом 20 днів. Контрольна кольпоскопія та цитологія – через 6 тижнів після лікування. Моніторинг – 1 раз на 3 місяці протягом одного року.

Удосконалений нами алгоритм включав використання для діатермоексцизії патологічного осередку за допомогою високочастотних хвиль (радіохвильовий апарат ЕХВА-350/120Б «Надія-2», Україна). Ми зробили свій вибір саме на радіохвильовій хірургії, оскільки це атравматичний метод розрізу і коагуляції м'яких тканин за допомогою високочастотних хвиль (апарат електрохірургічний високочастотний «ЕКОНТ-0201.1», Україна). Радіохвильовий розріз виконується без фізичного мануального тиску або дроблення клітин тканин. З якнайтоншого дроту, званого хірургічним електродом, емітуються високочастотні хвилі. Тканина чинить опір проникненню і при цьому виділяє теплоту, під впливом якої клітини, хвилі, що знаходяться на шляху, піддаються розпаду і випару, і тканини розходяться в боки. Радіохвильовий розріз і коагуляція виконуються без руйнування тканин, що викликаються при використанні електрохірургічних низькочастотних приладів. Оскільки відсутня травма, загоєння відбувається без післяопераційного болю та утворення шраму – характерного наслідку мануальних розрізів. В рівній мірі значною перевагою є стерилізуючий ефект радіохвильової хірургії. Радіохвильова хірургія значно полегшує, покращує і прискорює хірургічні процедури, у тому числі і на ШМ. Після радіохвильових хірургічних маніпуляцій практично не буває таких неприємних післяопераційних

наслідків, як біль, набряк, інфекції, тризм і післяопераційний шок від крововтрати [29, 101]. Все це в сукупності послужило підставою для вживання радіохвильової хірургії в комплексному лікуванні віддалених наслідків акушерських травм ШМ.

2.2 Методи дослідження

Обстеження даного контингенту жінок починали з вивчення анамнезу, з якого з'ясовували перенесені екстрагенітальні і гінекологічні захворювання і операції. Оцінювали менструальну функцію: вік менархе, характер менструальної функції (тривалість, інтенсивність, наявність больового синдрому), ритм менструального циклу і його тривалість. Вивчали вік початку статевого життя, репродуктивну функцію, методи контрацепції, тривалість і регулярність їх вживання. Особливу увагу звертали на перебіг даної вагітності, її ускладнення, особливості перебігу пологів і їх ускладнення.

При бімануальному дослідженні оцінювали стан промежини, м'язів тазового дна, довжину піхви, стан стінок і склепінь піхви; положення, форма, рухливість, розміри, консистенцію, хворобливість матки і стан придатків. Проводили огляд ШМ в дзеркалах, оцінювали її форму, стан зовнішнього зіву, наявність відокремлюваного з цервікального каналу (ЦК) і колір слизової оболонки.

Окрім вивчення анамнезу, об'єктивної оцінки соматичного і гінекологічного статусу застосовували нижче перераховані методи дослідження.

Лабораторні дослідження крові проводили згідно загальноприйнятих рекомендацій [79].

Мікробіологічні дослідження бактеріальної інфекції проводились за загальноприйнятими методиками [77].

Дослідження бактеріоскопії

Матеріалом для дослідження бактеріоскопії слугувало відокремлюване з уретри, ЦК і заднього склепіння піхви. З уретри матеріал брали жолобкуватим зондом, а слиз із ЦК забирали анатомічним пінцетом. Заздалегідь вагінальну частину ШМ протирали сухим стерильним тампоном. Із заднього склепіння піхви відокремлюване забирали за допомогою шпателя. Отриманий матеріал, нанесений на наочні стекла, забарвлювали по Граму, а бактеріоскопію проводили світловим мікроскопом з використанням імерсійної системи.

Бактеріологічне дослідження

Бактеріологічне дослідження вмісту ЦК проводили по загальноприйнятій методиці [77]. Матеріал для бактеріологічного дослідження брали ватяним тампоном із ЦК і поміщали в суху, стерильну пробірку з притертою пробкою або в середу збагачення (цукровий бульйон), витримували в термостаті при температурі 37° С і через 24 години робили посіви на живильні середовища (5% кров'яний агар для виділення умовно-патогенної флори, жовтково-сольовий агар – для кокової флори; середовище Ендо – для ентеробактерій і середовища Сабуро – для дріжджеподібних грибів роду *Candida*). Для виділення чистих культур посіви культивували в аеробних умовах при температурі 37° С 18 годин. Усі виділені культури ідентифікували по видовій приналежності по загальноприйнятих методиках [77]. У всіх випадках позитивних посівів визначали чутливість виділених штамів до антибіотиків методом стандартних дисків. Відсутність зростання на всіх живильних середовищах протягом 72 годин розцінювали як негативний результат бактеріологічного дослідження.

Методи вивчення біоценозу піхви

Для вивчення біоценозу піхви використані наступні методи: амінотест, визначення рН піхви і «ключових клітин».

Амінотест

При клінічній діагностиці застосовували пробу на виявлення амінового запаху з використанням 10% розчину гідроокису калію. У рівних пропорціях на наочному склі змішували вагінальний вміст і 10% розчин гідроокису калію. Тест оцінювали як позитивний при появі неприємного амінового запаху «тухлої риби» (запах отруйного ізонітрилу), який є результатом перетворення діамінів (путресцин, кадаверин і триметиламин), що виробляються анаеробами в легкі аміни при лужному значенні рН.

Визначення рН вагінального секрету

Визначення рН вагінального секрету здійснювали за допомогою лакмусового індикаторного паперу, введеного в піхву або поміщеного в краплю виділень. Забарвлення смужки лакмусового паперу порівнювали з еталонною шкалою. Перевищення нормативних показників (норма 4,0-4,5) вказувало на елімінацію лактофлори і різке зниження її вмісту.

Визначення «ключових клітин»

«Ключова клітина» – це клітина епітелію, вся або частково покрита кокобацилярними мікроорганізмами, при цьому краї епітеліальної клітини можуть погано бути видимими через велику кількість мікроорганізмів. У більшості випадків це *Gardnerella vaginalis*. При забарвленні по Граму мікроорганізми, що осіли на епітеліальній клітині («ключова клітина»), є грампозитивними, тобто інтенсивніше утримують фіолетове забарвлення. «Ключові клітини» виявляли при простій мікроскопії. Наявність трьох позитивних ознак із чотирьох, є критерієм діагностики бактеріального вагінозу:

- патологічний характер виділень;
- рН вагінального відокремлюваного більше 4,5;
- позитивний тест аміну;
- виявлення «ключових клітин» при мікроскопії.

Метод прямої імунофлюоресценції для виявлення хламідій, мікоплазм і уреаплазм

Імунофлюоресцентний метод дослідження використовували для виявлення паравенеричних збудників (хламідій, мікоплазм, уреаплазм) і контролю лікування виявленої уrogenітальної патології. З метою діагностики хламідій застосовували метод прямої імунофлюоресценції з використанням флуоресціюючих родоспецифічних мишачих моноклональних антитіл, специфічних до ліпополісахаридного антигена хламідій, мічених флуоресцеїна-затіоцинатом (тест-системи фірми Calbiotch (СВІ).

Перед узяттям матеріалу для дослідження на хламідії жінці рекомендували не мочитися протягом години. Заздалегідь видаляли слизову пробку з ЦК стерильною ватяною кулькою. Тампон для узяття матеріалу вводили в ЦК на глибину 1,0-1,5 см і обертальними рухами протягом 5-10 секунд збирали матеріал. Потім обережно, не торкаючись до стінок піхви, виймали тампон. Негайно після узяття досліджуваній матеріал наносили обертальним рухом тампона на поверхню лунки знежиреного наочного скла так, щоб всі боки тампона стикалися з поверхня скла. Для лабораторної діагностики мікоплазм і уреаплазм застосовувалися тест-системи «Mycoplasma DUO» фірми «Bio-Rad» (Франція).

Дослідження включало кольпоскопію з використанням відекольпоскопу Scaner МК200 (Україна) з подальшим узяттям матеріалу для цитологічного дослідження і біопсією змінених ділянок ШМ. Патогістологічна верифікація та імуногістохімічні дослідження проводили в медичній лабораторії SCDHealthCare.

ВПЛ у фіксованих препаратах визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуногістохімічним методом. ПЛР проводили за стандартною методикою в два етапи [37, 77].

Спочатку проводили ПЛР на групову специфічність ВПЛ альфа-групи високого онкогенного ризику такі як: 6, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 або 68. При позитивній реакції визначали тип вірусу.

Для імуногістохімічної реакції на ВПЛ використовували мишачі моноклональні антитіла (Clone K1H1, Cat. No: ab75574). Як імуноген використовували ДНК ВПЛ 1 типу, спектр реактивності включав ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56 і 58 типів.

Проведені імуногістохімічні дослідження p16INK4a, протеїну-супресора пухлинного зростання і інгібітору циклінзалежних кіназ, маркера проліферації Ki 67 і дендритних клітин CD1a. Імуногістохімічне забарвлення проводили за стандартним протоколом у фіксованих гістологічних препаратах [37].

Для виявлення P16INK4a використовували мишачі моноклональні антитіла до p16INK4a (Clone 2D9A12, Cat. No: ab54210) в розведенні 1:100. Як позитивний контроль забарвлення на P16INK4a використовували препарати тканини головного мозку людини.

Реакцію на Ki 67 проводили з використанням мишачих моноклональних антитіл до Ki 67 (Clone MIB1, Cat. No: M7240) у розведенні 1:10. Позитивним контролем для Ki67 були зрізи мигдалин.

Для імуногістохімічної реакції на CD1a застосовували мишачі моноклональні до CD1a (Clone O10, Cat. No.) в розведенні 1:25. Як позитивний контроль для імуногістохімічного забарвлення на CD1a використовували зрізи шкіри згідно рекомендацій виробника.

Аналіз мікрофотографій препаратів проведений з використанням додатка IMAGEJ для Windows XP (Maryland, USA). Підрахунок позитивних клітин в кожному препараті проводили на ділянці епітелію завдовжки 0,01 мм. Результати представлені як відсоток позитивних клітин на 100 клітин в даному фрагменті епітелію. Для Ki

67 введено було поняття стратифікаційного індексу SI, що розраховується по формулі: $SI = (d1/S + d2/S + \dots + dn/S) / n$, де n – кількість клітин позитивних на Ki 67, d – відстань кожної позитивної клітини від базальної мембрани і S-товщина епітелію.

Статистичну обробку даних проводили з використанням загальноприйнятих параметричних та непараметричних методів дослідження [78].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ В РІЗНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ

Проблема діагностики і лікування передпухлинних і пухлинних захворювань ШМ, що асоціюються з ВПЛ, за останні роки набула надзвичайно важливе значення у зв'язку з різким зростанням захворюваності, високим онкогенним потенціалом вірусу, неефективністю традиційної терапії і відсутністю специфічної противірусної терапії.

Особливістю ВПЛ-інфекції є той факт, що завдяки епітеліофільності вірусу він не виявляється в крові, а вироблення антитіл імунною системою виявляється далеко не у всіх інфікованих у зв'язку з нездатністю організму забезпечити тривалий і надійний імунітет при дуже низькому рівні антитіл [77]. І, як наслідок, ДНК ВПЛ тривалий час зберігається в епітелії ШМ, що зрештою призводить до трансформації атипії епітеліальних клітин.

В результаті 88% хворих із дисплазіями епітелію ШМ мають цитологічні ознаки папілома вірусної інфекції (ПВІ), а інфіковані клітини в 80,2% випадків знаходяться саме в зоні трансформації [108].

Незавершена зона трансформації і крипти залізистого епітелію в екзо- і ендocerвіксі є найуразливішими для проникнення інфекції ВПЛ і розвитку ЦЗІН (цервікальної залозистої інтраепітеліальної неоплазії – стану, при якому на поверхні епітелію ШМ патології не виявлено, а при кольпоцервікоскопії і пап-тесті в ЦК виявляють дисплазію) та її найбільш важкої форми – аденокарциноми [23, 117]. При цьому виявляється залежність гістотипу пухлини від генотипу

вірусної інфекції: при плоскоклітинному раку частіше виявляється 16 тип ВПЛ, а при аденокарциномі і низько диференційованому раку ШМ – ВПЛ 18 типу [37].

Аналіз літературних даних підтверджує, що поширеність генотипів ВПЛ розрізняється географічно: для кожної країни характерні епідеміологічні особливості ВПЛ-інфекції, поширеність різних генотипів залежить від регіону і ряду інших чинників (за винятком переважного поширення 16 генотипу ВПЛ).

У масштабному дослідженні популяції у японських жінок із патологією ШМ було виявлено найбільш високу частоту діагностування ВПЛ-52, 16 і 58 типів [77]. У Мексиці – країні з високим показником захворюваності на рак ШМ при дисплазіях епітелію різного ступеня тяжкості, частіше виділяли ДНК ВПЛ-16 типу (71,6%), і ВПЛ-58 типу (18,6%), а частота визначення ВПЛ-18 типу складає всього 4,6% [123]. Результат один з мета-аналізів показав, що у ВПЛ-позитивних жінок із LSIL (за результатами цитології) структура виявлення різних генотипів ВПЛ була наступною: 16 – 26%, 31 – 12%, 51 – 11%, 53 – 10%, 56 – 10%, 52 – 9%, 18 – 9%, 66 – 9% і 58 – 8% [125].

Таким чином, знання епідеміологічних особливостей, як в загальній популяції, так і окремих регіонах країни є важливим для прогнозування захворюваності передраком і раком ШМ, визначення необхідності і об'єму профілактичних заходів (первинних і вторинних), послідовності лікувальних заходів.

За результатами статистичного аналізу відсоток визначення (від загальної кількості виконаних проведених ВПЛ-досліджень в МЛ ДІЛА впродовж одного року) високоонкогенних (ВО) генотипів ВПЛ склав – 40%, низькоонкогенних (НО) – 26%, що є вищим показником

ВПЛ – інфікованості ВО генотипами, порівняно з іншими епідеміологічними даними (Росія – ВО генотипи ВПЛ виявлені в 24,7% випадків; Росія, Білорусь, Литва – ВПЛ-позитивні (ВО генотипи) – в 33% [64]).

Найбільше число ВПЛ-інфікованих ВО генотипами зафіксовано в містах Житомирі (52%), Львів (41%) і Київ (43%). У Західному регіоні показник діагностики ВО генотипів ВПЛ коливався від 32% до 52% (рис. 3.1).

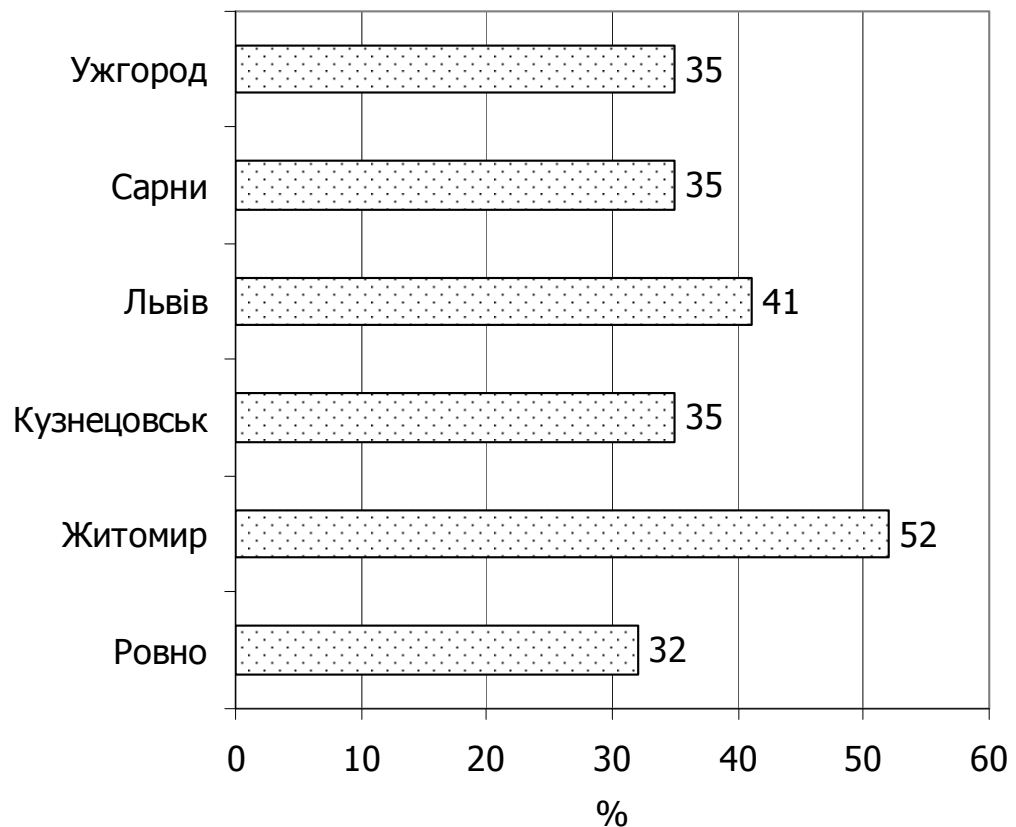


Рис. 3.1. Інфікованість ВО генотипами ВПЛ в містах Західного регіону %.

Більш сприятлива ситуація по поширеності ВПЛ-інфекції ВО генотипів складається в інших містах Західного регіону, в яких ці

показники значимо не відрізняються, їх діапазон складає 32-35% (див. рис. 3.1).

У Південно-східному регіоні України частота позитивних результатів ВПЛ дослідження (ВО генотипи) склала від 35 до 38% (рис. 3.2).

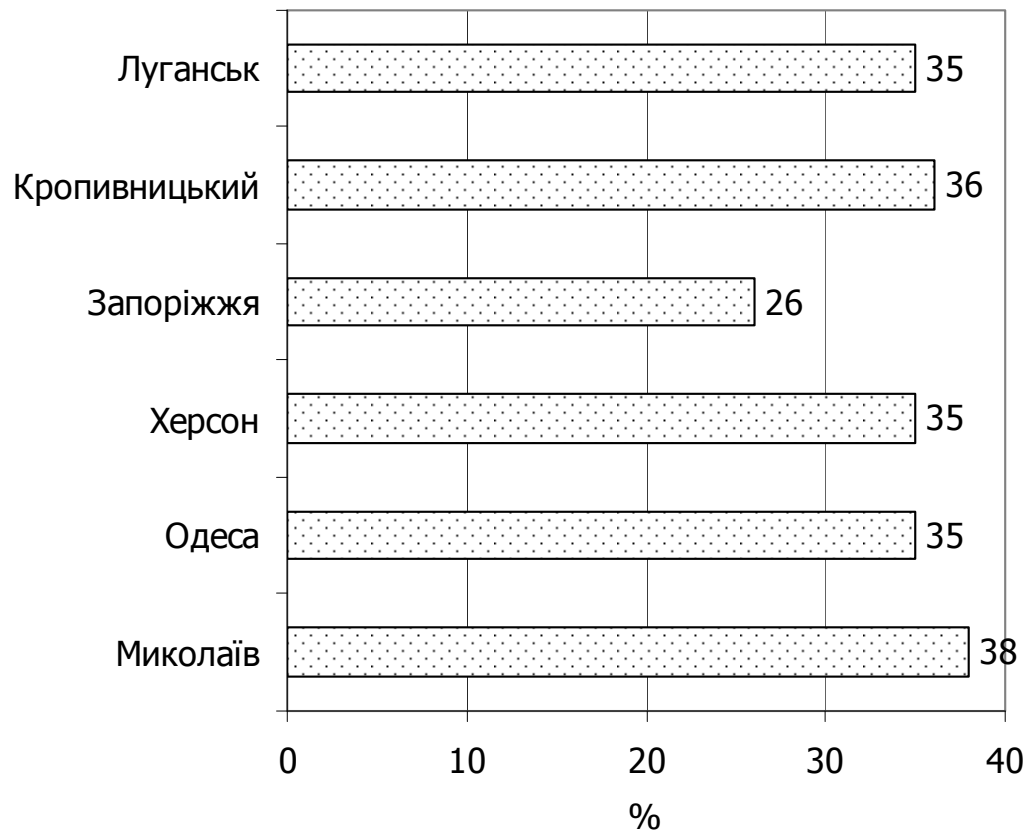


Рис. 3.2. Інфікованість ВО генотипами ВПЛ в містах Південно-Східного регіонів %.

Епідемічною особливістю ВПЛ-інфекції в Україні є висока частота циркуляції ВПЛ 53 (14,3%) і 31 (14%) генотипів. Інші представники ВО ВПЛ розподілилися в порядку убутання таким чином: 33, 68, 51, 66, 56, 52, 73, 58, 18, 45, 39, 59, 82, 35, 26, 69. У даній лінійці 18 генотип вірусу виявився на дев'ятому місці (рис. 3.3).

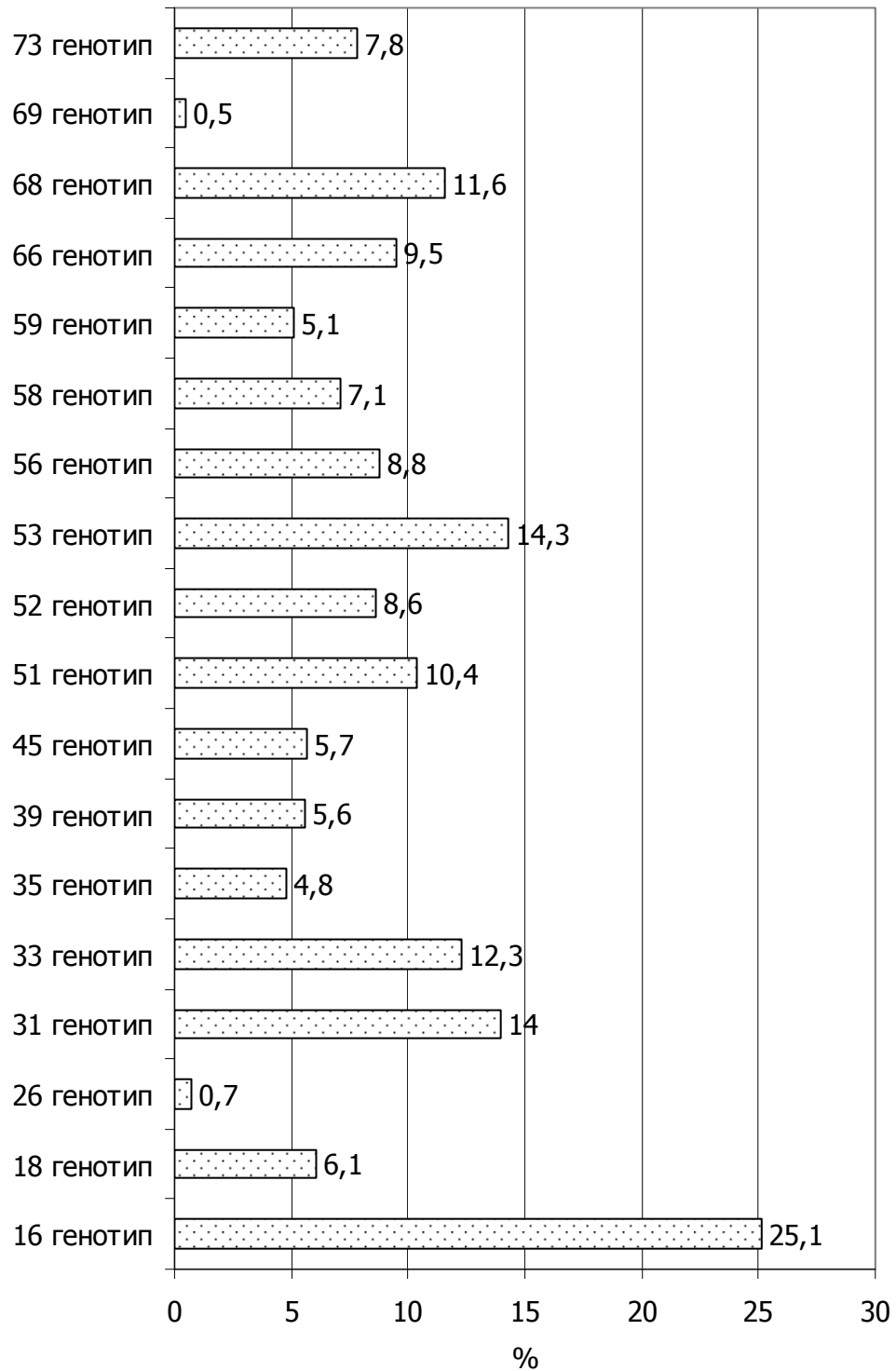


Рис. 3.3. Частота визначення різних ВО генотипів ВПЛ в Україні %.

Прицільний аналіз діагностики різних генотипів ВПЛ в деяких містах України підтвердив найбільш високу поширеність ВПЛ 16 (рис. 3.5).

Генотипы ВПЧ	Київ	Ровно	Житомир	Николаев	Одесса
16	13,4	17,0	23,1	12,7	13,0
18	3,6	4,1	4,3	4,2	10,1
26	0,3	0,5	0,6	0,0	0,0
31	8,7	10,1	5,8	9,8	8,7
33	7,2	7,6	10,7	7,8	8,0
35	2,8	4,1	4,3	3,3	1,4
39	3,0	3,9	3,5	3,6	4,3
45	4,0	3,7	4,6	2,3	2,2
51	7,1	4,8	3,7	6,2	10,1
52	5,4	5,3	5,2	6,5	6,5
53	9,3	7,1	6,3	7,8	9,4
56	5,9	4,2	3,5	9,5	4,3
58	4,3	5,1	3,2	4,9	3,6
59	3,2	2,8	3,2	2,6	2,9
66	6,2	3,9	4,9	6,2	1,4
68	7,4	6,0	5,2	5,2	8,0
69	0,3	0,4	0,9	0,3	0,0
73	4,9	6,4	4,0	3,6	5,1
82	3,0	3,2	3,2	3,3	0,7

Рис. 3.4. Частота визначення різних генотипів ВПЛ в деяких містах України (%).

Значних регіональних особливостей поширення різних ВО генотипів ВПЛ за нашими даними не виявлено за винятком трьох міст. Далі слідували 31 і 33 генотипи ВПЛ, третє рангове місце займали генотипи 51, 53, 56. У місті Одеса лідируючі позиції займали 16, 18 і 51 генотипи ВПЛ.

Факт широкого розповсюдження 31 і 33 генотипів в деяких містах України є значимим в клінічній практиці гінеколога. Так, результати проведених в Данії досліджень, підтвердили високий

ступінь ризику розвитку CIN III не лише в 16 і 18 генотипів ВПЛ-позитивних жінок, а і в інфікованих 31 і 33 генотипами ВПЛ.

Відповідні ризики для жінок, інфікованих 31 генотипом ВПЛ, склали 14,3% (95% ДІ = 9,1% до 19,4%), ВПЛ 33 генотипом – 14,9% (95% ДІ = 7,9% до 21,1%) [15, 144].

Таким чином, отримані нами результати відповідають літературним даним і підтверджують доцільність визначення не лише 16 і 18 генотипів ВПЛ, а ширшого спектру ВО генотипів з метою виявлення групи ризику жінок щодо розвитку передраку ШМ.

Крім того, відмінності в поширеності ВО генотипів ВПЛ (крім 16) в різних містах України (див. рис. 3.4) і порівняно з епідеміологічними показниками інших країн [154, 165] дають підставу продовжувати дослідження в цьому напрямі з метою здобуття достовірних даних про домінування ВПЛ ВО генотипів у різних регіонах і містах України.

Також нами був проведений аналіз кореляції поширеності ВО генотипів ВПЛ і віку (рис. 3.5).

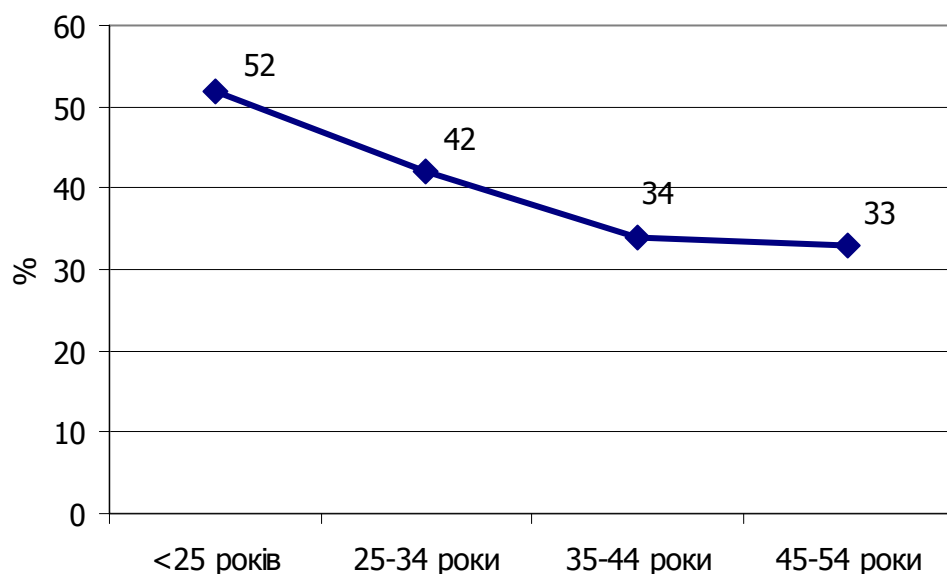


Рис. 3.5. Поширеність ВО генотипів ВПЛ залежно від віку %.

При порівнянні інфікованості ВО генотипами ВПЛ пацієнок різного віку виявлено, що цей показник найбільш високий у жінок до 25 років (52% серед всіх жінок із виявленими ВО генотипами ВПЛ).

За літературними даними [172, 187] вважається, що більш поширені в світі 16 і 18 генотипи ВПЛ і саме цим генотипам вірусу належить основне значення в розвитку раку ШМ.

Нами підтверджено, що домінуючим генотипом в Україні є ВПЛ-16. Цей ВО генотип ВПЛ був виявлений у 25% інфікованих жінок і зустрічався значимо частіше за інші генотипи, при цьому високий відсоток діагностики 16 генотипу відмічений у всіх вікових групах.

В цілому, у трьох вікових групах не виявлені відмінності в розподілі різних ВО генотипів ВПЛ по частоті виявлення: 16 генотип визначався в 25% випадків, на другому місці був 31 генотип, на третьому – 53 (рис. 3.6, 3.7).

Однією з особливостей ВПЛ-інфекції, яка виявлена нами у віковій групі до 25 років, є найбільш широке розповсюдження декількох ВО генотипів ВПЛ (48% від загальної кількості ВПЛ-позитивних результатів). З них 23% мали асоціацію двох ВО генотипів, 14% – з трьох і в 11% випадків були виявлені чотири і більше ВО генотипу ВПЛ.

В цілому, у всіх вікових групах спостерігається найбільша кількість випадків виявлення мікст двох ВО генотипів (рис. 3.8).

Цей факт є важливим, оскільки виявлення декількох ВО генотипів є одним з чинників ризику персистенції ВПЛ, прогресії неоплазій, що необхідно враховувати при виборі тактики ведення пацієнтки [23].

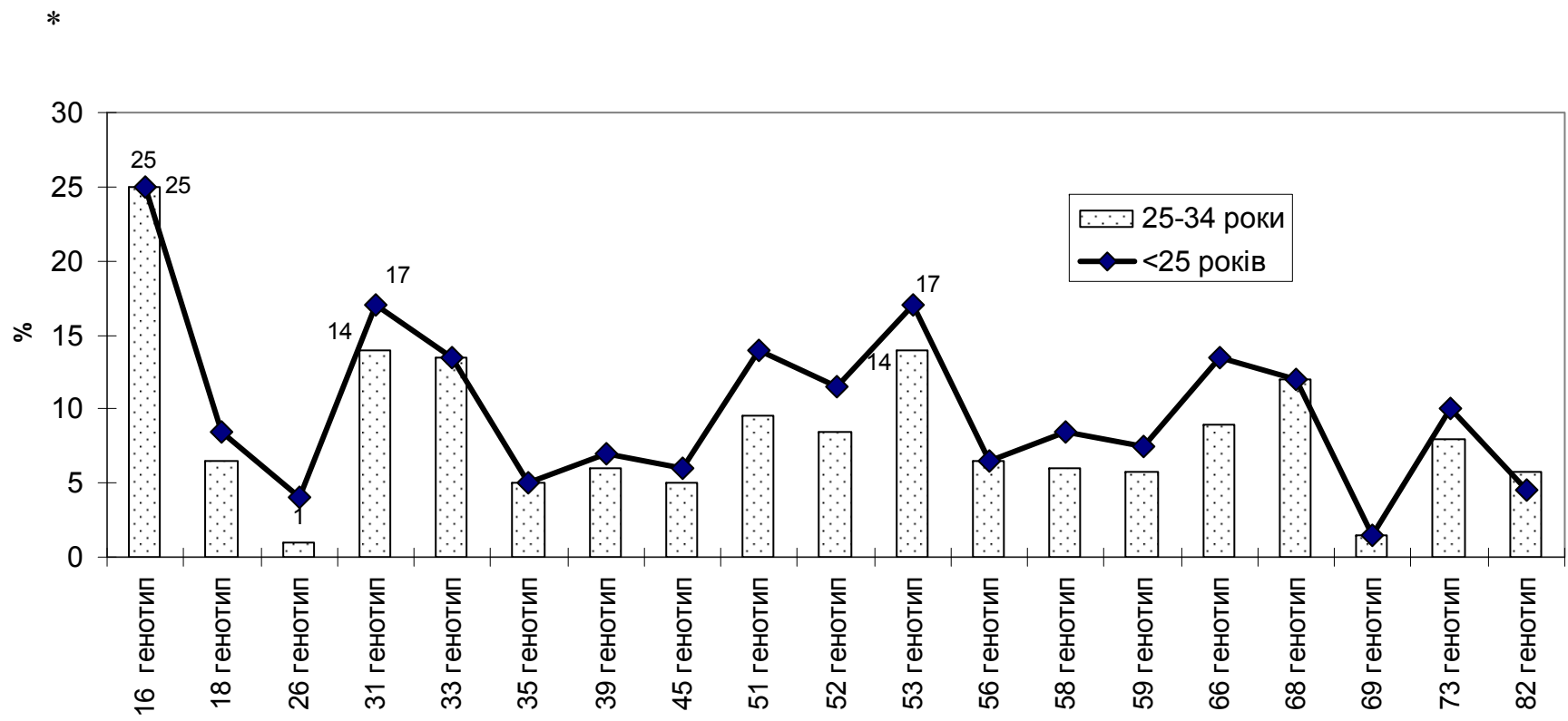


Рис. 3.6. Поширеність різних ВО генотипів ВІЛ залежно від віку %.

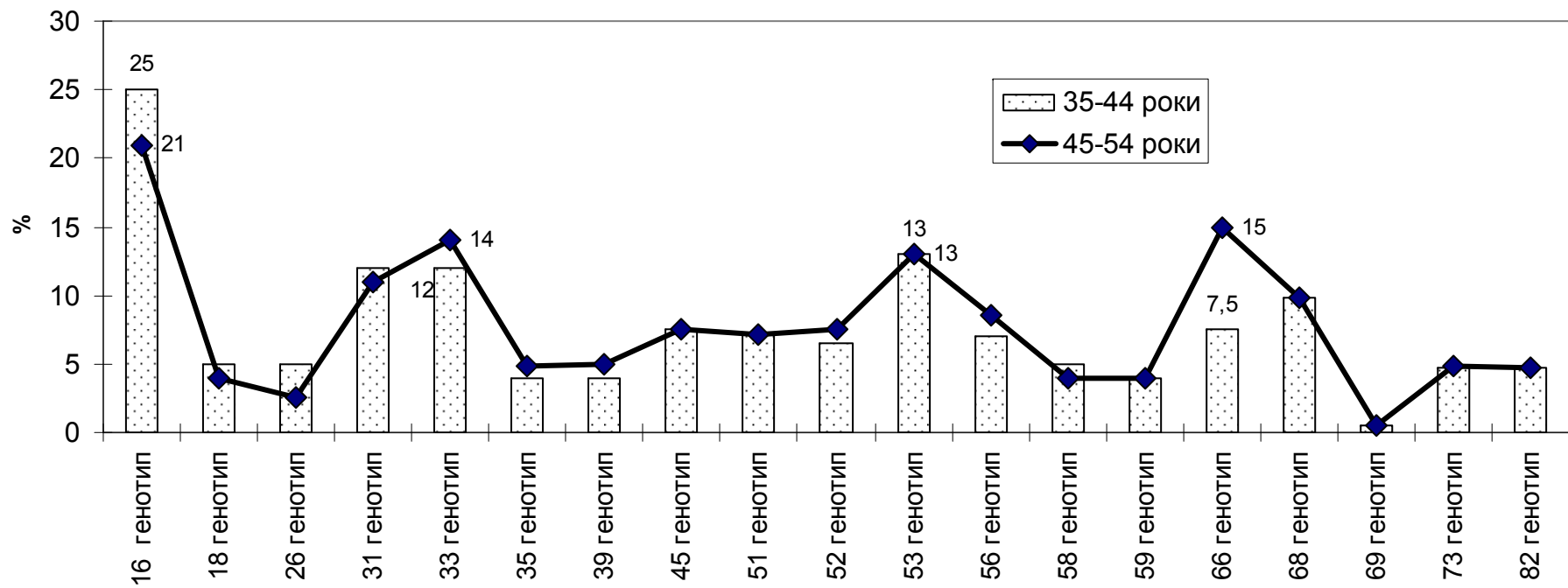


Рис. 3.7. Поширеність асоціації декількох ВО генотипів ВПЛ залежно від віку %.

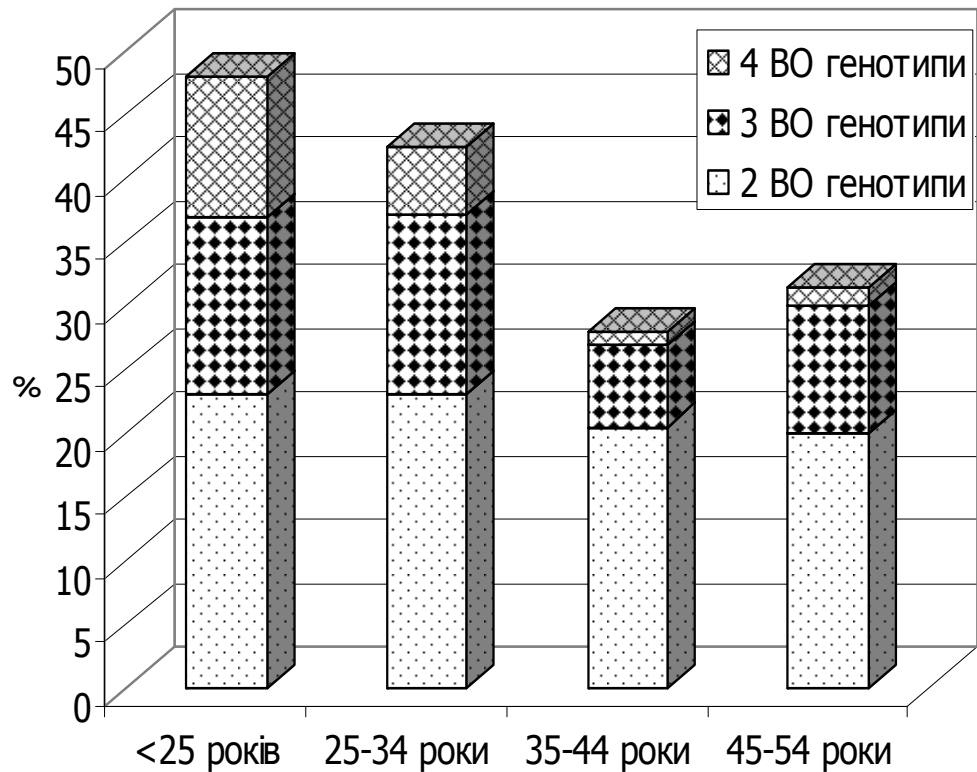


Рис. 3.8. Поширеність асоціації декількох ВО генотипів ВПЛ залежно від віку, %.

Крім того, швидка прогресія неоплазії може бути зумовлена тим, що при наявності декількох генотипів ВПЛ вони можуть потенціювати негативну дію один одного.

Можна дійти висновку, що жінки молодше 25 років складають групу високого ризику щодо розвитку ВПЛ-асоційованої патології ШМ (не дивлячись на високу частоту самоелімінації вірусу), оскільки саме у них найбільша поширеність ВО генотипів ВПЛ, найчастіше виявляються декілька ВО генотипів ВПЛ, висока частота діагностики 16 ВПЛ генотипу – 25% (порівняно з поширеністю інших ВО генотипів ВПЛ).

Інша «статистична картина» спостерігалася у віковій групі 45-54 роки. Для цього віку характерні: найбільш низький показник ВПЛ-інфікованості – 33% (порівняно з іншими віковими групами) (див. рис. 3.6), найменша частота виявлення 16 ВО генотипу ВПЛ (21%), визначення менш поширеного 68 генотипу – 15% випадків (див. рис. 3.7).

Проте ці відмітні характеристики не дозволяють виключити жінок даного віку з групи ризику щодо розвитку передраку і раку ШМ, у зв'язку з низьким показником спонтанної елімінації вірусу на відміну від жінок молодого віку [15, 195].

Також в цій групі пацієток ризик розвитку неоплазії ШМ підвищує зростаюча частота виявлення асоціації декількох ВО генотипів ВПЛ – 32%.

Особливістю у віковій групі до 25 років є найбільш висока частота виявлення (49%) CIN II в асоціації з ВПЛ-інфекцією на відміну від жінок після 40 років, у яких в асоціації з ВПЛ-інфекцією частіше діагностується CIN III.

Хоча в цілому, у всіх вікових групах переважає найбільша кількість випадків CIN I (рис. 3.9).

Проте нами доведено, що у всіх випадках CIN однозначно лідируючу позицію займає 16 генотип В ПВЛ незалежно від вікової категорії (рис. 3.10).

Надалі наше дослідження було направлене на виявлення асоціації генотипів ВПЛ у інфікованих жінок з різними проявами ступеня тяжкості ушкодження епітелію ШМ, що представлено в графічному зображенні (рис. 3.11, 3.12).

Слід також відзначити, що асоціації інфікування різними генотипів ВПЛ при CIN I, CIN II і CIN III у відсотковому співвідношенні є когерентними (рис. 3.13-3.15).

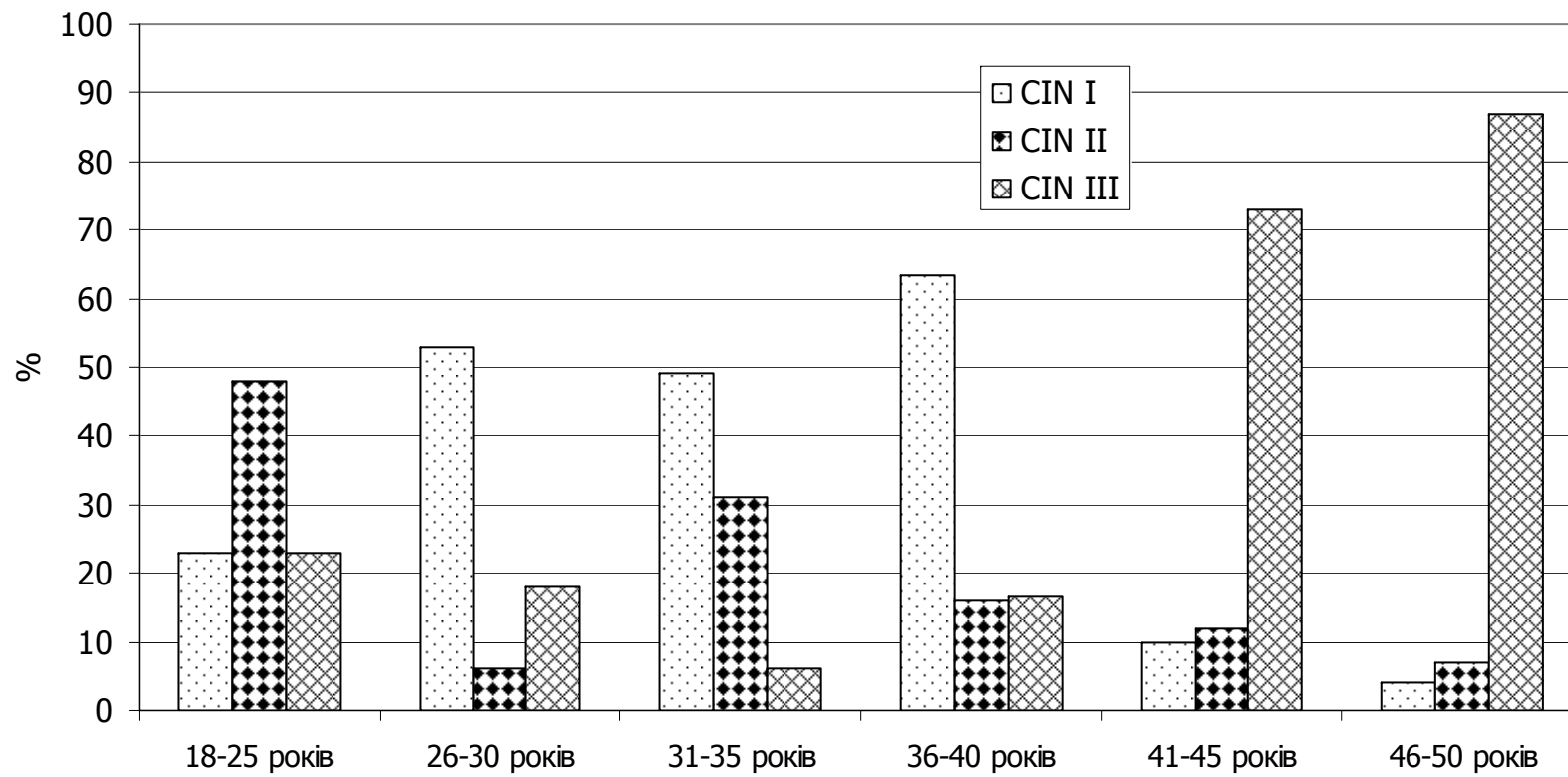


Рис. 3.9. Частота діагностики CIN залежно від віку пацієнок (%).

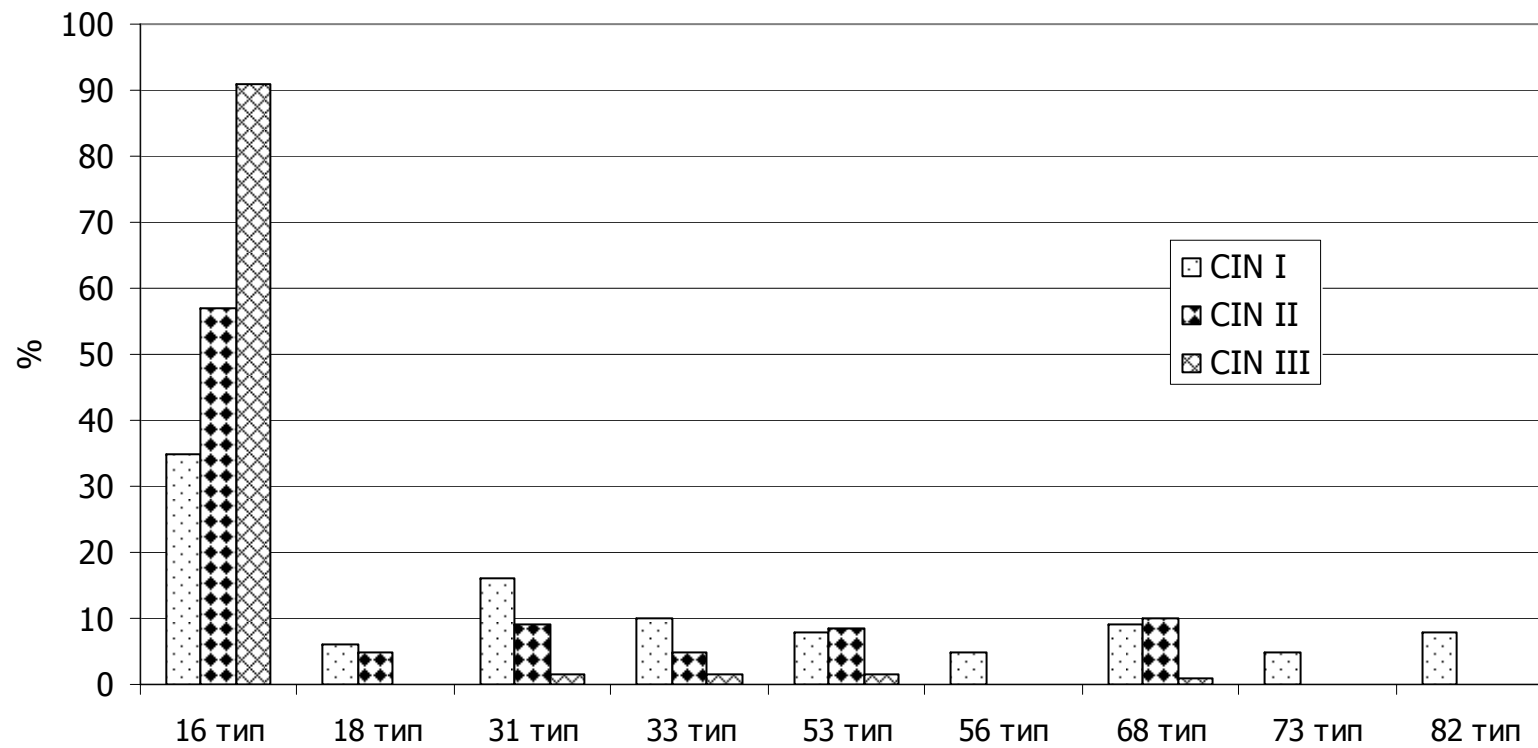


Рис. 3.10. Частота діагностики одного генотипу ВПЛ при CIN (%).

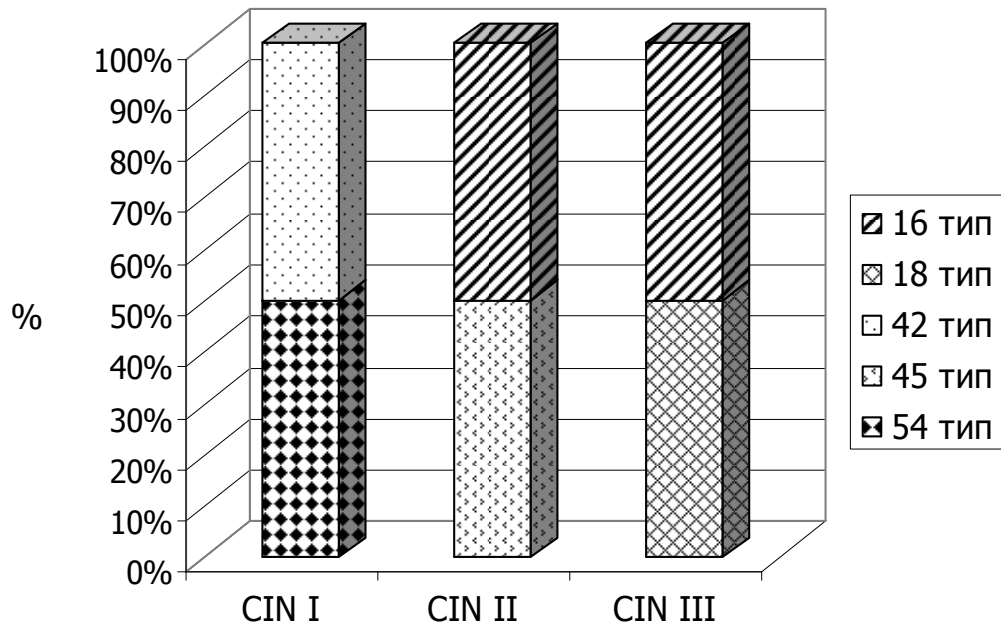


Рис. 3.11. Частота діагностики асоціації двох генотипів ВПЛ при CIN (%).

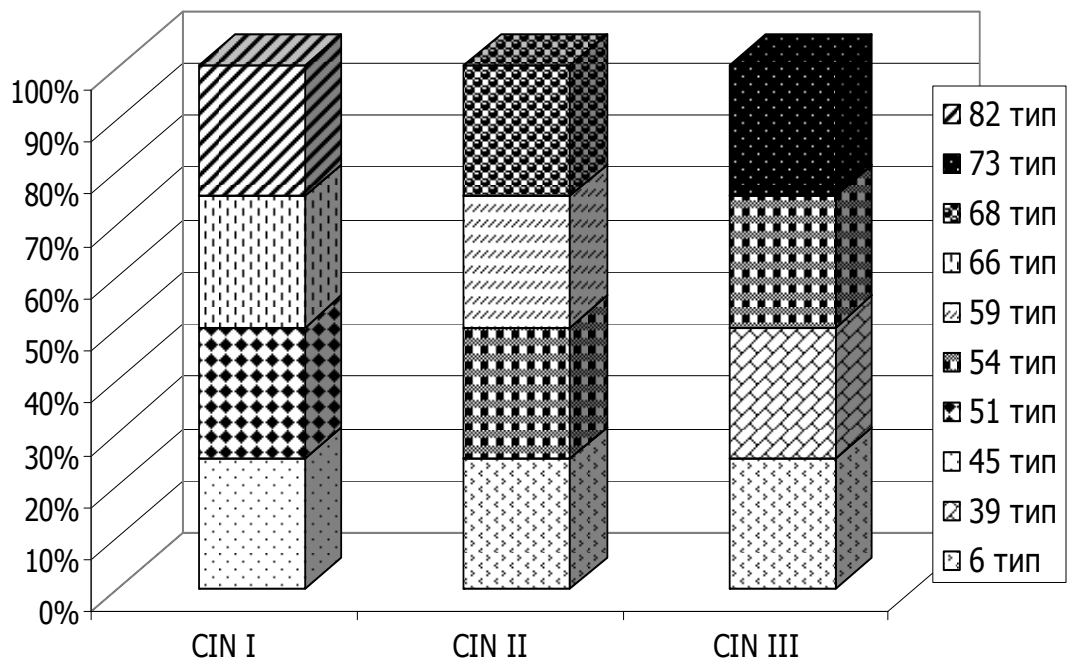


Рис. 3.12. Частота діагностики асоціації 4 генотипів ВПЛ при CIN(%).

Проте переважає з великим відривом ушкодження одним генотипом, що представлено на рисунках 3.13, 3.14, 3.15.

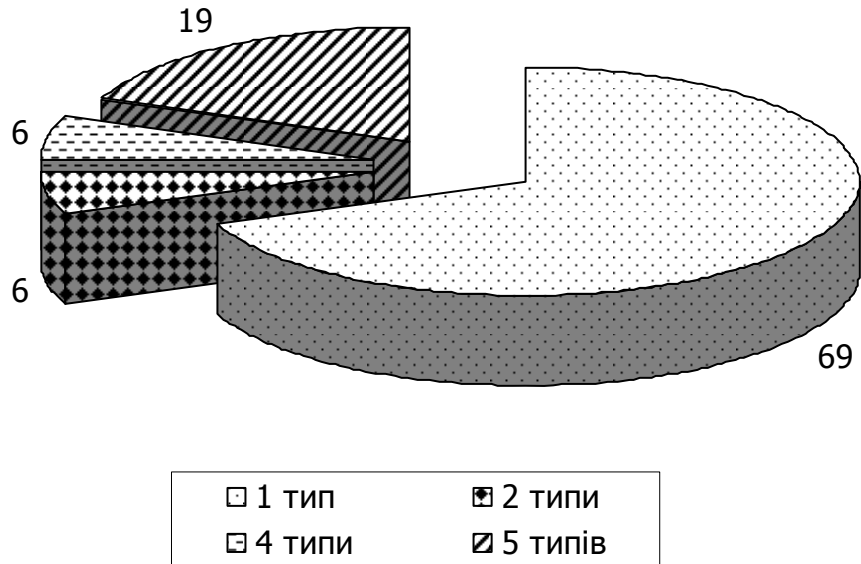


Рис. 3.13. Частка діагностики асоціацій різних генотипів ВПЛ при CIN I.

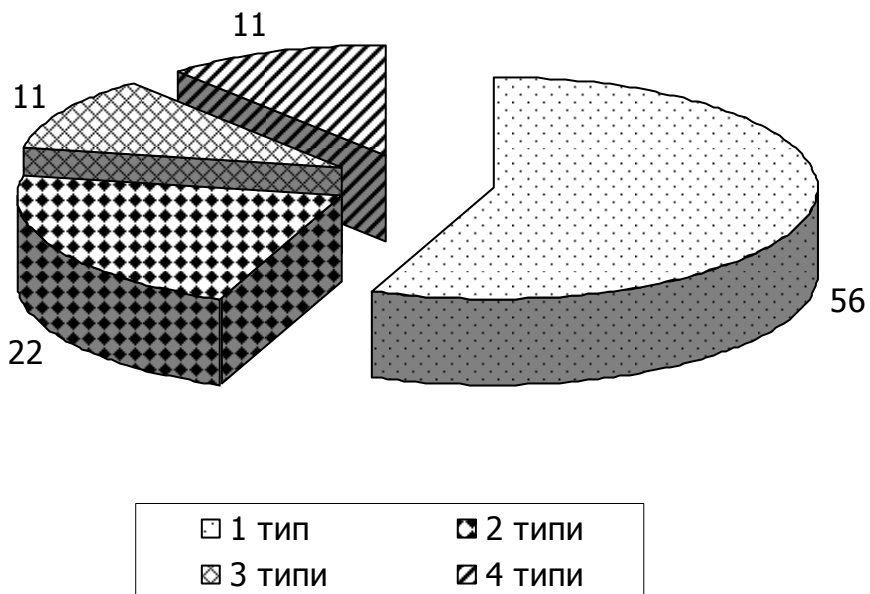


Рис. 3.14. Частка діагностики асоціацій різних генотипів ВПЛ при CIN II.

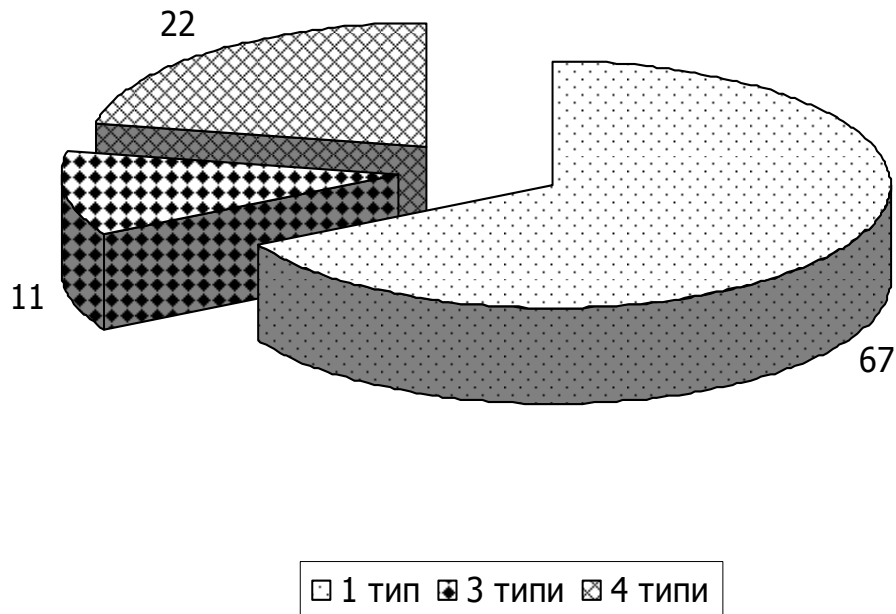


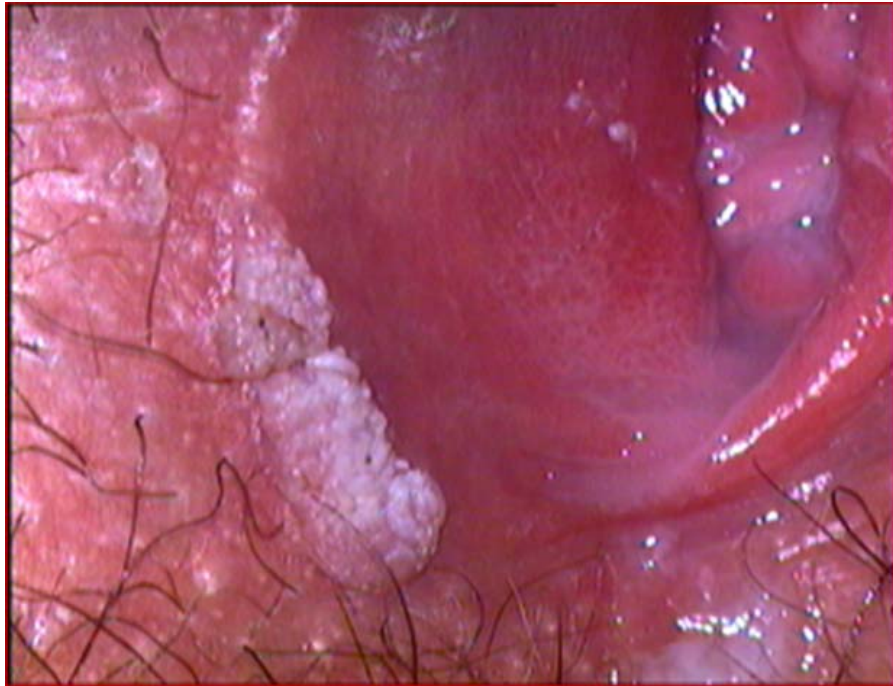
Рис. 3.15. Частка діагностики асоціацій різних генотипів ВПЛ при CIN III.

Також під час дослідження нами було виявлено різний клінічний перебіг ПВІ.

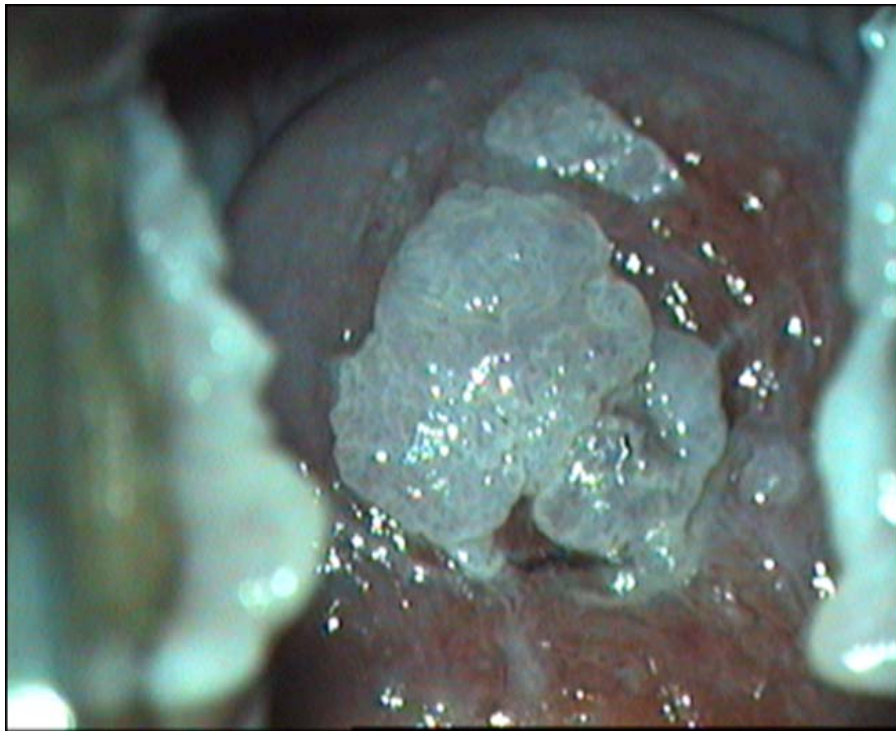
Серед обстежених пацієток найчастіше клінічна патологія виявлялася наявністю загострених кондилом вульви, піхви і ШМ.

У більшості випадків кондиломи були поодинокими у вигляді блідо-рожевих сосочків на широкій основі, що піднімаються над слизистою оболонкою (рис. 3.16, 3.17).

Але також зустрічалися множинні гроноподібні розростання, покриті багат шаровим плоским епітелієм, округлої форми, з гладкою або шорсткою поверхнею (рис. 3.18).



а



б

Рис. 3.16. Кондиломи піхви (а) і ШМ (б) у хворі К. 31 роки (цитологічно – CIN I; ВПЛ тестування: 11, 16, і 57 генотипів).



а



б

Рис. 3.17. Кондиломи вульви (а) і ШМ (б) у хворої Н. 24 роки (цитологічно – CIN II; ВПЛ тестування: 6, 11, 31 і 53 генотипи).

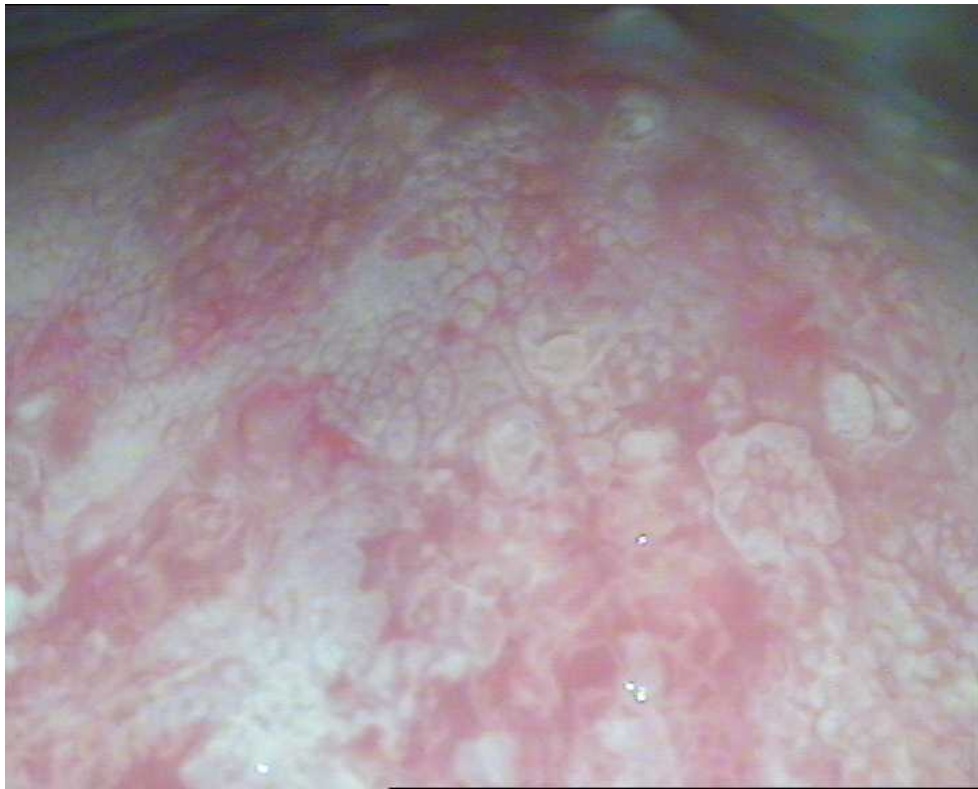


Рис. 3.18. Поєднання папілярної зони дисплазії і незавершеної доброякісної зони трансформації у хворої Б. 32 роки (цитологічно – CIN II; ВПЛ тестування: 11, 31, і 33 генотипи).

Специфічного комплексу кольпоскопічних ознак ВПЛ-інфекції немає. Нами виявлені найбільш характерні кольпоскопічні ознаки субклінічних форм ВПЛ:

- проста лейкоплакія – 28% випадків,
- незавершена доброякісна зона трансформації – 47%,
- слабо виражені поля дисплазії метаплазованого епітелію – 25% випадків.

Малими кольпоскопічними ознаками ВПЛ були прості лейкоплакія – 33%, слабо виражені поля і папілярна зона дисплазії – 67% випадків.

До виражених кольпоскопічних ознак ВПЛ ми могли віднести проліферуючу лейкоплакію у 26% пацієток, передпухлинну зону трансформації у 43% жінок, поєднання полів і папілярної зони дисплазії у 31% пацієток.

Крім того, у 42% пацієток у різних комбінаціях з передраковими процесами на ШМ зустрічалися і доброякісні зміни, такі як

- ектопія циліндричного епітелію;
- незавершена доброякісна зона трансформації;
- субепітеліальний ендометріоз.

Найчастіше кольпоскопічні ознаки патології епітелію ШМ були поліморфними (89% випадків) і були з'єднанням полів дисплазії та ектопії призматичного епітелію, папілярної зони трансформації і незавершеної доброякісної зони трансформації (що цитологічно у 85% випадків оцінювали як CIN I).

Також спостерігалось поєднання трьох і більше проявів доброякісних і передракових змін епітелію ШМ (72%), цитологічно переважали внутрішньоепітеліальні ушкодження середнього ступеня тяжкості.

У групі хворих з важкою дисплазією ШМ (CIN III) ендоскопічні ознаки найчастіше (87%) характеризувалися значною різноманітністю, атиповістю епітелію різного ступеня вираженості, складними поліморфними картинами (рис. 3.19).

Проведений нами аналіз цитологічних проявів ВПЛ виявив дискарез клітин в 51,9% хворих, койлоцитоз – в 76%, гіперкератоз – в 11%, дискератоз – в 8,5% випадків.

Кореляція результатів цитологічного виявлення ознак ВПЛ і даних ПЛР дослідження за нашими даними склала 74%.



Рис. 3.19. Плоска кондилома, поєднана з полями дисплазії метаплазованого епітелію, ектопією циліндрового епітелію, незакінченою доброякісною зоною трансформації у хворої Ю. 42 роки (цитологічно – CIN III; ВПЛ тестування: 11, 16, 45 і 54 генотипи).

Таким чином, як цитологічна, так і кольпоскопічна картина ПІ мала широкий спектр проявів, які взаємозв'язані з морфологічними змінами епітелію ШМ під впливом ВПЛ і пов'язані з онкогенним потенціалом ВПЛ і його кількісним вмістом (рис. 3.20).

Рівень вперше виявлених ВО генотипів ВПЛ вище в порівнянні з рівнем НО генотипів. Значних регіональних особливостей поширення різних ВО генотипів ВПЛ не виявлено (за винятком Житомира і Львова з вищим відсотком частоти). Підтверджена найбільш висока поширеність ВПЛ 16 в різних містах України, незалежно від віку.

Друге рангове місце займають 31/33/53/68 генотипів ВПЛ. Найбільш висока поширеність ВО генотипів ВПЛ (до 52 %) у жінок молодше 25 років.

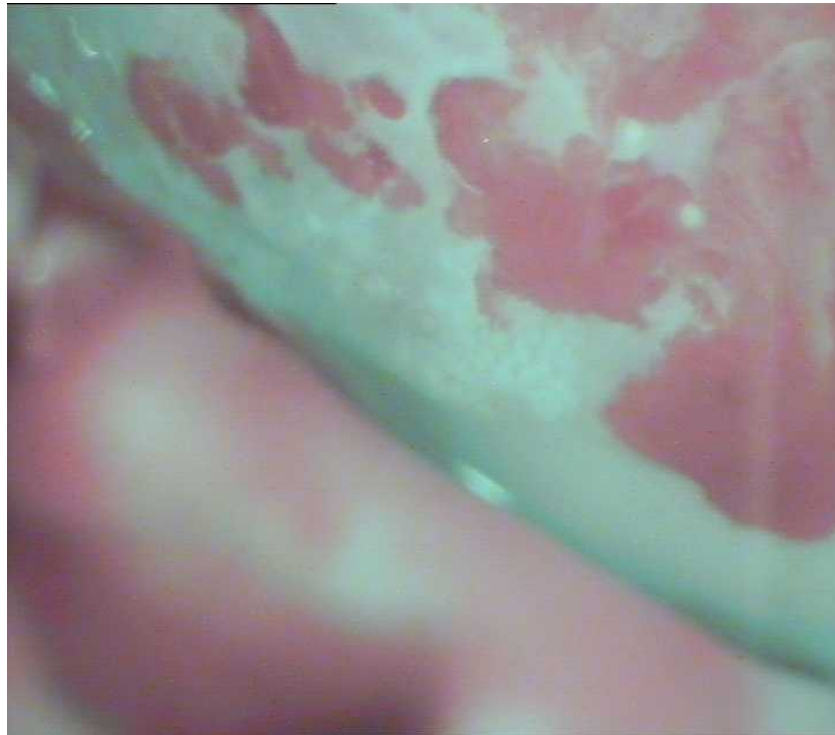


Рис. 3.20. Проліферуюча лейкоплакія, що проростає в цервікальний канал у хворої Д. 44 роки (цитологічно – CIN III; ВПЛ тестування: 16, 33 і 68 генотипів).

Відмічена зворотна кореляція поширеності ВО генотипів ВПЛ залежно від віку. Ризик персистенції ВПЛ, прогресії дисплазій епітелію ШМ зростає при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ (у різній комбінації) і високому вірусному навантаженню. Етіологічним чинником CIN I і CIN II можуть бути, як ВО, так і НО генотипи ВПЛ, CIN III – В типів вірусів і їх асоціації.

Отже, отримані результати треба враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Отримані у даному розділі результати були надруковані у наступних наукових публікаціях:

1. Соколова ЕИ. Роль нереализованной репродуктивной функции в генезе рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки. Збірник

наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(кн. 5, ч. 1):332–5.

2. Суханова АА, Сиротинская ГИ, Соколова ЕИ. Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины. Акушерство, гінекологія, генетика. 2016;2(2):12–22.

3. Sukhanova A, Sokolova K. Prevalence monitoring results of HPV (Human Papilloma Virus) in Ukraine». 24th EBCOG EUROPEAN CONGRESS OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY. Torino, Italy, on May 19-21 2016.

РОЗДІЛ 4
ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСПЛАЗІЇ
ШИЙКИ МАТКИ ТА ФОНІ ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ
ТА БАКТЕРІАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ

4.1 Клінічна характеристика об'єкту дослідження

У межах дослідження, жінок у контрольній та основних групах за віком було розподілено майже однаково ($p>0,05$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл жінок у клінічних групах за віком, абс. частка (%)

Вік (роки)	Групи (n, %)		
	Контрольна (n=50)	I (n=50)	II (n=50)
До 20	1 (2)	1 (2)	1 (2)
21-25	6 (12)	8 (16)	6 (12)
26-30	29 (58)	20 (40)	21 (42)
31-35	14 (28)	21 (42)	22 (44)

Примітка. Вірогідної різниці серед досліджених груп не виявлено, $p>0,05$.

Серед обстежених жінок I групи 23 (46%) були робітницями, 7 (14%) – домогосподарками, 12 (24%) – службовцями, 7 (14%) – студентками, тобто переважали особи робітничих спеціальностей і домогосподарки. Як представлено у таблиці 4.2, за соціальним станом жінки обстежених груп статистично вірогідно не відрізнялися ($p>0,05$).

Таблиця 4.2

Соціальний стан обстежених жінок, абс. частка (%)

Соціальний стан	Групи (n, %)		
	Контрольна (n=50)	I (n=50)	II (n=50)
Робітниці	25 (50)	23 (46)	22 (44)
Службовці	10 (20)	13 (26)	12 (24)
Студентки	4 (8)	7 (14)	7 (14)
Домогосподарки	11 (22)	7 (14)	9 (18)

Примітка. Вірогідної різниці серед досліджених груп не виявлено, $p > 0,05$.

Характеристика показників менструальної функції у обстежених хворих представлена в таблиці 4.3. При вивченні особливостей менструальної функції було встановлено, що у всіх жінок менструації встановилися з менархе. Середній вік менархе в жінок контрольної групи склав $13,0 \pm 0,4$, у I і II групах дослідження відповідно в $13,4 \pm 0,3$ та $13,1 \pm 0,4$ року.

Показники менструальної функції в жінок, як в основних групах, так і в контрольній суттєво не відрізнялися між собою ($p > 0,05$). Тривалість менструальної кровотечі варіювала від 2 до 5 днів при середній тривалості менструального циклу $27,6 \pm 1,1$ дня у контрольній групі та $28,4 \pm 0,6$ та $27,7 \pm 1,1$ днів – у I і II основних групах.

Можна відзначити дещо підвищену частоту аномального менструального циклу у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки (ЕДШМ) у порівнянні з контролем: відповідно $10,0 \pm 0,3\%$ і $4,0 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$), а також відсутність суттєвих відмінностей в порушенні менструального циклу.

Таблиця 4.3

**Характеристика менструальної функції у жінок обстежених груп,
абс. частка (%)**

Показники менструальної функції / Вік		Групи		
		Контрольна (n=50)	I (n=50)	II (n=50)
Вік menarche	9-12 років	3 (6)	2 (4)	2 (4,0)
	13-14 років	39(78)	39 (78)	43 (86,0)
	15-16 і більше	8 (16)	9 (18)	5 (10,0)
	Середній вік (M±m)	13,2±0,5	12,5±0,3	12,8±0,5
Менструальний цикл	Нормальний	48 (96)	46 (92)	45 (90)
	Аномальний	2 (4)	4 (8)	5 (10)*
Середня тривалість, дн. (M±m)	Менструальної кровотечі	3,5±0,3	4,1±0,9	4,3±1,2
	Менструального циклу	27,5±0,7	28,6±0,7	28,2±0,9

Примітка. * – вірогідність різниці ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою; інші показники $p > 0,05$.

Статеве життя у віці до 16 років почали 34% жінок із ВПЛ-інфекцією (групи I-II) і 16% жінок у контрольній групі, у 16-20 років

– відповідно 56% і 68%, пізніше – 10% і 16%. За період сексуальної активності одного статевого партнера мали 46% жінок з ВПЛ і 68% здорових жінок, на трьох та більше вказали 38% із основних груп та 18% із контрольної групи. Аналіз репродуктивної функції представлено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Репродуктивна функція в анамнезі у жінок обстежених груп,
абс. частка (%)**

Показники репродуктивної функції		Групи		
		Контрольна (n=50)	I (n=50)	II (n=50)
Вагітність	Всього	25 (50)	24 (48)	26 (52)
	1	15 (30)	16 (32)	15 (30)
	2 і більше	10 (20)	8 (16)	11 (22)
Пологи	Всього	7 (14)	8 (16)	6 (12)
	1	5 (10)	5 (10)	4 (8)
	2 і більше	2 (4)	3 (6)	2 (4)
Аборти	Всього	20 (40)	16 (32)	14 (28)
	1	13 (26)	12 (24)	11 (22)
	2 і більше	7 (14)	4 (8)	3 (6)
	медичні	15 (30)	14 (28)	11 (22)
	спонтанні	5 (10)	2 (4)	3 (6)

Примітка. Вірогідної різниці серед досліджених груп не виявлено, $p > 0,05$.

Дані, наведені в таблиці 4.4, показують, що лише кожна друга жінка з ВПЛ-інфекцією на момент захворювання мала дітей, в той час, як у 38% жінок вагітність була перервана абортom. Співвідношення народжуваності та абортів суттєво не відрізнялися в досліджених групах, але підвищувалася ймовірність призначення хірургічного лікування дисплазії епітелію шийки матки зі зростанням ризику наступного безпліддя, невиношування вагітності, передчасних та аномальних пологів.

Від небажаної вагітності на момент обстеження застосовували запобіжні засоби 32% жінок, серед яких 13,2% використовували місцеві засоби контрацепції, 31,6% – внутрішньоматкову контрацепцію, 15,8% – оральну гормональну контрацепцію і 39,5% – інші методи, включаючи перерваний статевий акт.

Відомості про перенесені гінекологічні захворювання у обстежених жінок наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Структура гінекологічної захворюваності в анамнезі у практично здорових жінок та жінок з інфекцією, викликаною ВПЛ, абс. частка (%)

Захворювання	Групи (n)		
	Контрольна (n=50)	I (n=50)	II (n=50)
Вульвовагініт	27 (54)	30 (60)	27 (54)
Цервіцит	12 (22)	13 (26)	16 (32)*
Бартолініт	1 (2)	–	1 (2)
Ерозія шийки матки	25 (50)	34 (68)*	34 (68)
Дисплазія епітелію шийки матки	-	11 (22)	11 (22)*

Продовження табл. 4.5

Захворювання	Групи (n)		
	Контрольна (n=50)	I (n=50)	II (n=50)
Ендометрит	-	-	2 (4)
Поліп ендометрія		1 (2)	-
Поліп цервікального каналу	1 (2)	1 (2)	1 (2)

Примітка. * – відмінність з контрольною групою при $p < 0,05$.

У таблиці відображається, що серед перенесених гінекологічних захворювань переважали запальні захворювання ШМ, вульви та піхви, а серед фонових процесів шийки матки – цервікальна ектопія. Така патологія, як ендометрит, бартолініт, поліпи ендометрію та цервікального каналу мала спорадичний характер та не впливала суттєво на загальну гінекологічну захворюваність досліджуваних жінок.

У значної частки жінок із ЕДШМ ця патологія шийки матки в анамнезі зустрічалася і раніше, а повторна маніфестація ЕДШМ після спонтанної регресії або внаслідок лікування відбулась ймовірно у асоціації з персистуючими ВО типами ВПЛ-інфекції, яка або не лікувалася із застосуванням противірусних засобів, або лікувалася неналежним чином (тільки хірургічна деструкція).

При кольпоскопічному дослідженні в епітелії шийки матки у жінок груп I-II з ЕДШМ часто визначалися плоский і мікропапілярний оцетобілий епітелій, ніжна й груба мозаїка, груба пунктація, осередкова, переважно тонка, лейкоплакія, йод-негативні ділянки, а також картина атипової зони трансформації. Але нам не вдалося

виявити паралелізму між кольпоскопічною картиною епітелію шийки матки, й наявністю та ступенем диспластичних змін цервікального епітелію.

Групи не відрізнялися за частотою таких хірургічних втручань на органах малого тазу, як гістероскопія, вишкрібання ЦК і порожнини матки та діатермокоагуляція ШМ.

Можливо, перелічені ятрогенні причини могли стати факторами, які сприяють персистенції ПВІ, але їх частота була занадто низькою для визначення їх ролі у процесах персистенції ВПЛ ВКР (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Хірургічні втручання на шийці матки в анамнезі у жінок
обстежених груп, абс. частка (%)**

Вид операції	Групи (n)		
	Контрольна (n=50)	I (n=50)	II (n=50)
Вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Гістероскопія	-	1 (2)	1 (2)
Діатермокоагуляція шийки матки	3 (6)	2 (4)	2 (4)

Примітка. Вірогідної різниці серед досліджених груп не виявлено, $p > 0,05$.

Соматичний анамнез був обтяжений лише у незначній кількості пацієнок обстежених груп, що пояснюється відносно молодим віком жінок, які вперше захворіли на ВПЛ-інфекцію (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Анамнестичні відомості про найбільш розповсюджені соматичні захворювання в жінок із ВПЛ-інфекцією, абс. частка (%)

Захворювання	Групи (n)		
	Контрольна (n=50)	I (n=50)	II (n=50)
Вади серця (вроджені і набуті)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Захворювання щитоподібної залози	3 (6)	3 (6)	4 (8)
Гіпертонічна хвороба	-	1 (2)	1 (2)
Залізодефіцитна анемія	5 (10)	5 (10)	7 (14)
Захворювання нирок та сечових шляхів	5 (10)	9* (18)	9* (18)

Примітка. * – відмінність з контрольною групою I вірогідна при $p < 0,05$.

Звертає тільки увагу відносно більш висока частота в анамнезі захворювань нирок та сечостатевого шляхів у жінок I та II груп ($p < 0,05$).

Таблиця 4.8 демонструє відомості про найбільш розповсюджені перенесені інфекційні захворювання в дитячому і статевозрілому віці в аналізованих групах. В основних групах спостерігалось помірне підвищення частоти інфекційних захворювань, але, здебільшого, різниця із контрольною групою не була статистично вірогідною.

Таблиця 4.8

**Інфекційний анамнез у жінок обстежених груп,
абс. частка (%)**

Захворювання	Групи (n)		
	Контрольна (n=50)	I (n=50)	IV (n=50)
Вірусний гепатит А, В, С.	1 (2)	1 (2)	–
Кір	20 (40)	24 (48)	27 (54)*
Вітряна віспа	11 (22)	13 (26)	15 (30)*
Коклюш	3 (6)	5 (10)	4 (8)
Краснуха	8 (16)	9 (18)	7 (14)
Хронічний тонзиліт	9 (18)	7 (14)	8 (16)
Хронічний бронхіт	1 (2)	1 (2)	2 (4)
Хронічний гастрит	4 (8)	3 (6)	5 (10)
Хронічний пієлонефрит	4 (8)	3 (6)	6 (12)**
Хронічний цистит	5 (10)	5 (10)	6 (12)

Примітки:

1. * – відмінність з контрольною групою вірогідна при $p < 0,05$;
2. ** – відмінність з групою I вірогідна при $p < 0,05$.

При цьому загальний інфекційний індекс (відношення загального числа інфекційних захворювань до числа обстежених) у досліджуваних групах був приблизно однаковий і склав у контрольній групі – 1,5, у I групі – 1,6, у II групі – 1,7 (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Частота виділення та концентрація (lg КУО/мл) аеробних і факультативно-анаеробних бактерій з піхви жінок обстежених груп

Вид флори	Контрольна (n=50)		I (n=50)		II (n=50)	
	Абс.ч.,%	lg КУО/мл (M±m)	Абс.ч.,%	lg КУО/мл (M±m)	Абс.ч.,%	lg КУО/мл (M±m)
Staphylococcus	6 (12)	3,6±0,4	7 (14)	5,1±0,6	7 (14)	4,1±0,4
Streptococcus	7 (14)	2,1±0,5	5 (10)	2,4±0,8	5 (10)	3,1±0,9
Enterococcus	1 (2)	2,4±0,4	5 (10)	2,6±0,5	–	–
Micrococcus	5 (10)	4,1±0,5	3 (6)	3,2±0,6	2 (4)	3,3±0,4
Corynebacterium	3 (6)	3,6±0,4	9 (18)	4,1±0,7	8 (16)	4,2±0,4
Enterobacter	10 (20)	3,7±0,4	11 (22)	4,1±0,6	11 (22)	4,3±0,4
Gardnerella vaginalis	17 (34)	3,2±0,4	9 (18)	2,6±0,5	11 (22)	3,2±0,5
Moraxella	3 (6)	1,3±0,2	2 (4)	1,1±0,5	–	–
Str. lactis	17 (34)	4,3±0,5	10 (20)	5,1±0,5	12 (24)	3,9±0,5

Враховуючи важливу роль мікроорганізмів у функціонуванні репродуктивної системи та їх значення у розвитку фонових та передракових процесів ШМ, а також можливу роль у підтриманні інфекційного процесу, що пов'язаний з ВПЛ, шляхом прямої дії або опосередковано через вплив на імунну систему, був проведений аналіз стану біоценозу піхви у здорових жінок та жінок, хворих на ВПЛ-інфекцію.

Як видно із таблиці 4.9, досліджені групи не відрізнялися вірогідно як за якісним складом бактерій, так і за концентрацією (lg КУО/мл) аеробних, факультативно-анаеробних та анаеробних бактерій у піхві обстежених жінок. Це ми можемо пояснити проведеною підготовкою до лікування жінок із ЕДШМ.

В цілому отримані нами дані свідчать про те, що ВПЛ-ураження шийки матки у жінок репродуктивного віку перебігають безсимптомно, мають прихований, латентний характер захворювання.

Тобто, жінки обстежених груп практично не відрізнялися за частотою різноманітної соматичної та гінекологічної патології, віком, наявністю порушень менструальної функції та іншими параметрами, що дозволило адекватно оцінити результати дослідження, виключивши можливий вплив незапланованих факторів.

Взагалі, для досліджених жінок з ВПЛ-інфекцією було характерним підвищення індексу інфікованості, дуже висока частота фонові патології шийки матки, і, зокрема, дисплазії епітелія шийки матки, наявність декількох статевих партнерів в минулому.

Таким чином, результати проведеної клінічної характеристики пацієнток свідчать, що групи жінок були сформовані відповідно до мети та завдань нашого дослідження.

4.2 Ефективність лікування епітеліальної дисплазії шийки матки на фоні вірусу папіломи людини

Результати проведених досліджень підтверджують ефективність удосконаленого нами алгоритму при оцінці ВПЛ-тесту (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Частота позитивного (+) та негативного (-) ВПЛ-тесту у досліджених жінок після лікування, абс. частка (%)

Підгрупи	n	ВПЛ-тест					
		Після першого курсу лікування		Після другого курсу лікування		Всього	
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
IA	25	14 (56)	6 (24)	14 (56)	4 (16)	14 (56)	11 (44)
IIA	25	3 (12)	22 (88)	1 (4)	2 (8)	1 (4)	24 (96)

Слід зазначити, що згідно отриманих результатів проведеного дослідження, одного курсу удосконаленого нами алгоритму недостатньо для знищення збудника, і навіть повторний курс терапії не вирішує цю проблему, бо інфікованими ВПЛ ВКР після закінчення лікування залишається досить значна частка жінок – 44%.

Як видно з таблиці 4.10, застосування удосконаленого нами алгоритму (підгрупа IIA) в лікуванні ВПЛ-інфекції виявилось більш ефективним у порівнянні з загальноприйнятою методикою (підгрупа IA), про що свідчить достатньо високий відсоток випадків (88,0%) повної елімінації збудника вже після першого курсу лікування, та практично повного одужання у 96,0% після повторного курсу терапії.

В спостереженні нами не виявлено вірогідної різниці ($p > 0,05$) в досліджених показниках імунітету, як при лікуванні за удосконаленим нами алгоритму (підгрупа ІА), так і при загальнопринятій методиці (підгрупа ІА) (табл. 4.11) Це стосувалося як гуморальної, так і місцевої ланки імунітету.

Таблиця 4.11

**Показники імунного статусу у жінок з ВПЛ до і після лікування
($M \pm m$)**

Показники	Підгрупи			
	ІА (n=25)		ІА (n=25)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
CD ₃₊ , (г/л)	1,26±0,12	1,21±0,13	1,19±0,15	1,27±0,17
CD ₄₊ , (г/л)	0,74±0,04	0,76±0,06	0,77±0,09	0,82±0,11
CD ₈₊ , (г/л)	0,43±0,07	0,42±0,07	0,39±0,08	0,43±0,10
CD ₄₊ /CD ₈₊	1,72±0,12	1,81±0,15	1,97±0,18	1,91±0,17
ЦІК, од.опт.щ.	4,6±0,8	4,8±0,5	4,3±0,4	4,6±0,6
IgA, г/л	1,62±0,20	1,55±0,19	1,45±0,22	1,56±0,18
IgM, г/л	1,73±0,17	1,81±0,22	1,93±0,13	1,78±0,18
IgG, г/л	7,96±0,45	8,62±0,46	8,28±0,54	8,11±0,47

Примітка. $p < 0,05$ – вірогідність різниці показників до і після лікування в досліджених підгрупах

Таким чином, ефект лікування, що спостерігався у досліджених нами жінок був більш пов'язаний з прямою противірусною дією

удосконаленого нами алгоритму, а не з імуномодельючим їх впливом.

Для визначення впливу запропонованої нами терапії на перебіг вірус-асоційованих форм ЕДШМ у жінок репродуктивного віку аналогічна схема удосконаленого нами алгоритму проведена в жінок із різними ступенями диспластичних уражень ШМ. У якості критеріїв ефективності такого медикаментозного лікування ЕДШМ, поряд з ВПЛ-тестом, застосовано критерії цитологічного і морфологічного стану епітелію ШМ, визначення експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів, онкопротеїнів p63 і p16, показника проліферації Ki-67 та ростового фактору VEGF в епітелії і стромі ектоцервіксу.

Як свідчать дані з таблиці 4.12, за результатами цитологічного і морфологічного дослідження матеріалу ШМ проведеного через місяць після курсу лікування за запропонованою нами схемою відбулося повне одужання у 72 % жінок зі слабкою та у 44 % жінок із помірною ЕДШМ і повним відновленням багат шарового епітелію ШМ (рис. 4.1).

Таблиця 4.12

Динаміка клінічного перебігу ЕДШМ за даними морфологічного дослідження, абс. частка (%)

Підгрупи	n	Наявність ЕДШМ за ступеням тяжкості після лікування			
		Не знайдена	ДШМ I	ДШМ II	ДШМ III
IA	25	11 (44)	3 (12)	10 (40)	1 (4)
IIA	25	18 (72)	6 (24)	1 (4)	0

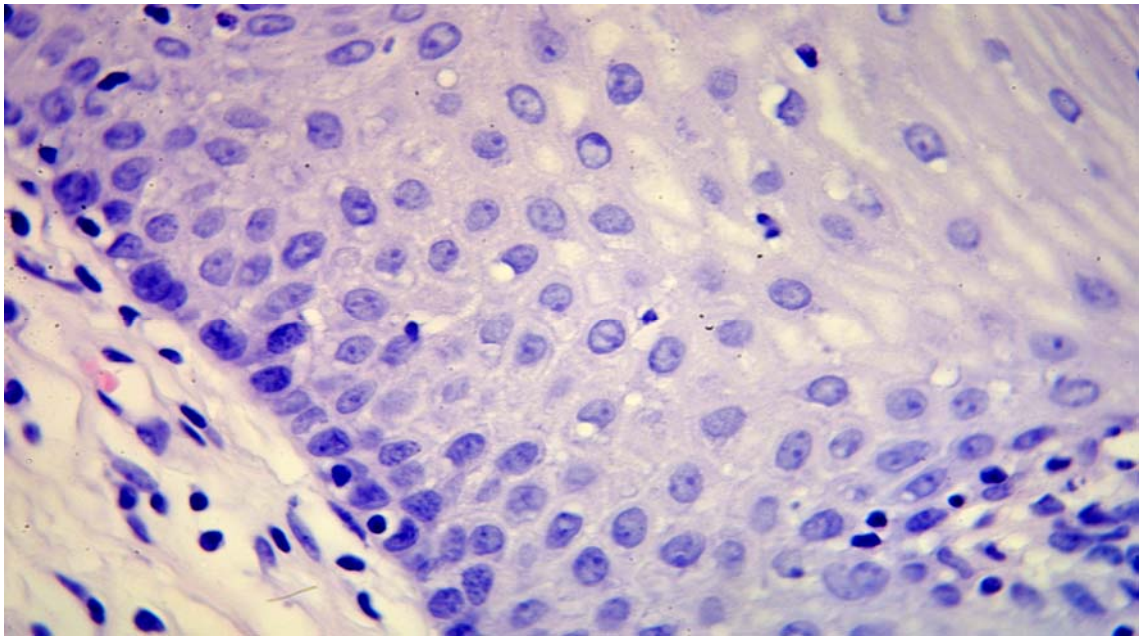


Рис. 4.1. Матеріал біоптату шийки матки у жінки з ЕДШМ I після лікування (відновлення стратифікації багат шарового епітелію, відсутність койлоцитозу), забарвлення гематоксилином-еозином ($\times 1000$).

Характерною рисою було знаходження паракератозу у цитологічних мазках та нівелювання ознак дисплазії ШМ при морфологічному дослідженні, а саме – відсутність койлоцитозу, акантозу, гігантських ядер, епітеліоцитів з кількома ядрами (рис. 4.2). Не було відмічено і рецидиву захворювання в наступні 12 місяців спостереження за даною підгрупою хворих.

Слід зауважити, що ефективність терапії в підгрупі з диспластичними ураженнями I ступеня тяжкості була майже в 1,6 разу вище, ніж у пацієток із ЕДШМ II ступеня. У 1 (4 %) жінки підгрупи IA, не зважаючи на проведене лікування, спостерігався перехід легкої дисплазії у категорію помірної, в той час як перехід помірної дисплазії в тяжке ураження епітелію ШМ відбулося також в 1 (4 %) випадку.

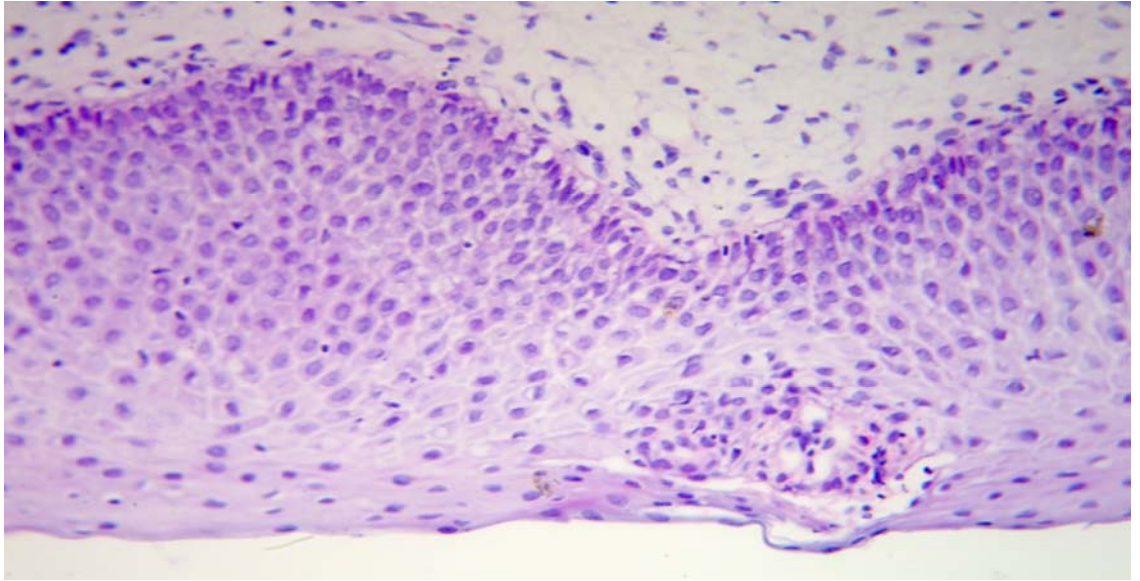


Рис. 4.2. Матеріал біоптату шийки матки у жінки з ЕДШМ II після лікування (відсутність койлоцитозу, акантозу, гігантських ядер, епітеліоцитів з кількома ядрами), забарвлення гематоксиліном-еозином ($\times 400$).

В той же час, при наявності ЕДШМ II ступеня тяжкості ми спостерігали у частки жінок 3 (12 %) перехід помірної форми диспластичного ураження в категорію слабкої (див. табл. 4.12). Привертає увагу достатньо висока частка випадків резистентних до загальноприйнятого лікування. Так, негативний ефект лікування за даними морфологічного дослідження спостерігався у 24% жінок з ЕДШМ I ступеня тяжкості та у 44% пацієнтки з дисплазією шийки матки II ступеня тяжкості.

Таким чином, нами не знайдено вірогідної залежності позитивних результатів лікування диспластичних уражень епітелію ШМ, асоційованих з ВПЛ-інфекцією від наявності того чи іншого ступеня тяжкості ДШМ, а елімінація папіломавірусу, що відбулася, як показано було вище (див. табл. 4.1), внаслідок лікування у значної кількості жінок (96%) не корелювала з клінічними наслідками терапії ЕДШМ (див. табл. 4.12).

У зв'язку з цим, для визначення імовірних молекулярних механізмів позитивного ефекту запропонованого лікування значний інтерес представляв аналіз динаміки показників ІГХ-маркерів проліферативних каскадів у епітелії шийки матки жінок з ЕДШМ I і II ступеня тяжкості.

Як свідчать дані рисунку 4.3, позитивний лікувальний вплив можна пов'язати з вірогідним ($p < 0,05$) зниженням частки хворих з позитивною імуногістохімічною реакцією до інтегрованого індексу проліферативної активності Ki-67, зокрема, у хворих із легкою ЕДШМ, але такої тенденції не знайдено стосовно жінок з помірною ЕДШМ, де динаміка виявлення Ki-67 позитивних жінок майже не змінилася ($p > 0,05$).

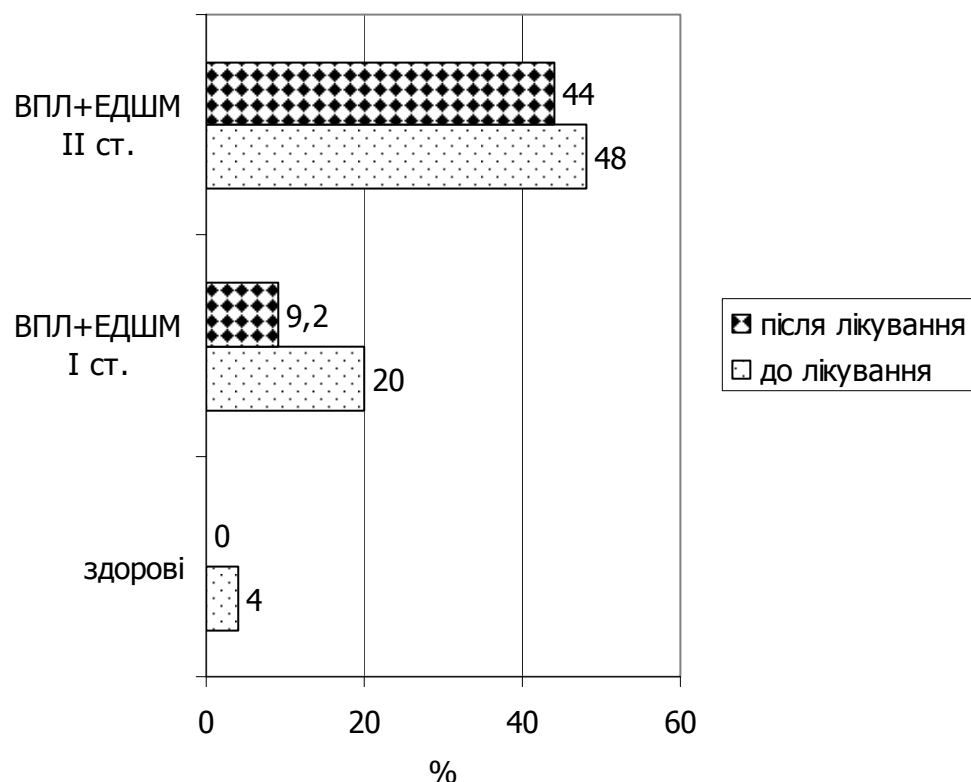


Рис. 4.3. Динаміка позитивної імуногістохімічної реакції з маркером проліферації Ki-67 у епітелії шийки матки на фоні ВПЛ внаслідок лікування (%).

Не було знайдено суттєвої різниці внаслідок лікування і в кількості жінок з підвищеною імуногістохімічною реакцією до онкопротеїну p63 (рис. 4.4), незважаючи на помірне гальмування базальної патологічної проліферації, про що свідчило зниження експресії p63 після лікування у деяких випадках ($p>0,05$).

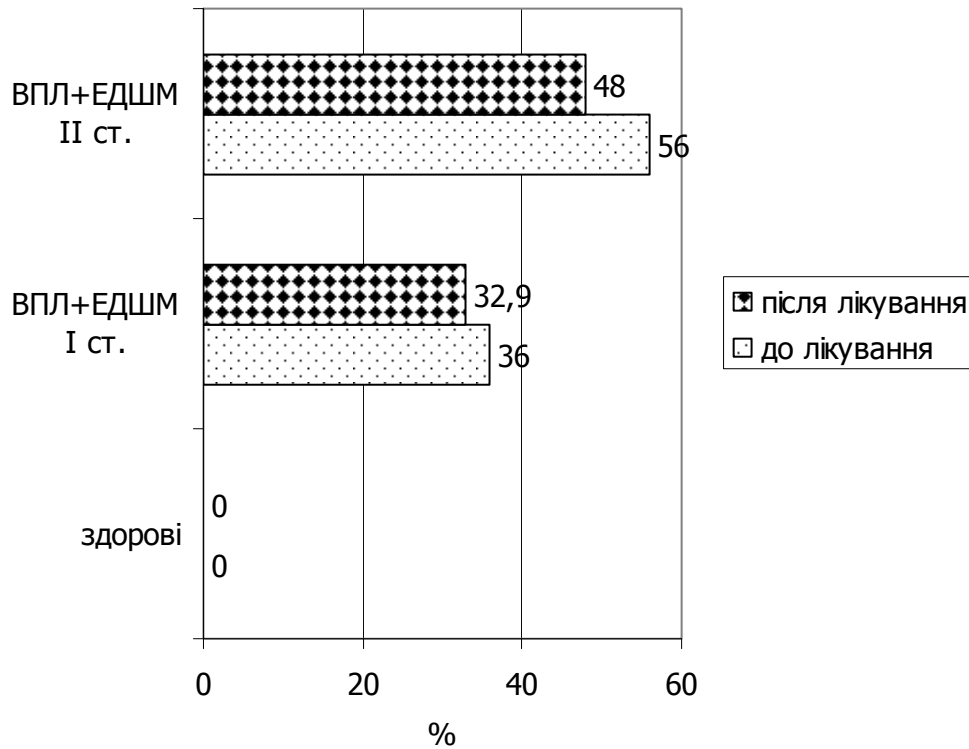


Рис. 4.4. Динаміка позитивної імуногістохімічної реакції з маркером p63 у епітелії шийки матки на фоні ВПЛ внаслідок лікування, %.

Аналогічні дані були отримані нами також у відношенні визначення особливостей впливу лікування на експресію продуктів гену p16^{INK4a} (рис.4.5) та ростового фактору VEGF. Лікування суттєво не впливало на експресію p16^{INK4a}, а маркер VEGF взагалі не давав реакції, як у здорових жінок, так і у жінок з легкою ЕДШМ на фоні ВПЛ; лише у 16% випадках із досліджених біоптатів ШМ жінок із

помірною ЕДШМ на фоні ВПЛ було відзначено його патологічну експресію у цервікальному епітелії. Причому проведений нами аналіз свідчить, що проведена терапія зовсім не вплинула на розподіл VEGF-позитивних жінок з помірною ЕДШМ на фоні ВПЛ.

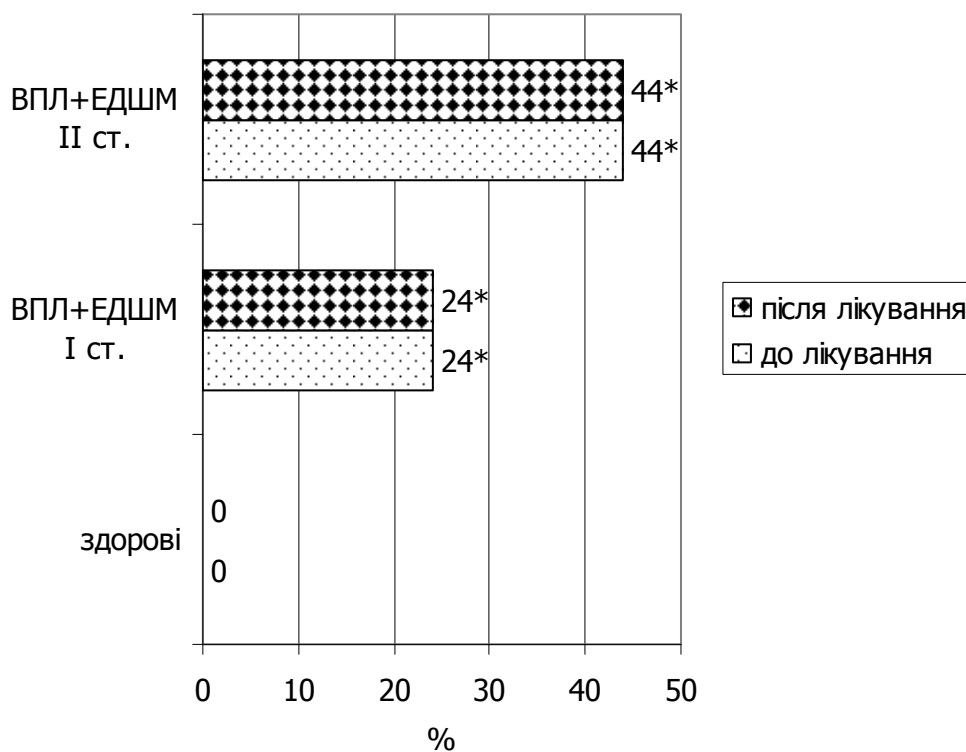


Рис. 4.5. Динаміка позитивної імуногістохімічної реакції з онкопротеїном p16^{INK4a} у епітелії шийки матки на фоні ВПЛ внаслідок лікування, %.

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні показника між підгрупами при $p < 0,05$.

Більш істотні зміни у результаті лікування відбулися в динаміці виявлення позитивної експресії ER і PR. Так, як свідчить з рис. 4.6, після проведеного лікування кількість жінок з позитивною ІГХ-реакцією до ER збільшилася з 40,0 до 80,0% ($p < 0,05$) у пацієток з легкою ЕДШМ на фоні ВПЛ, та з 12 до 72% ($p < 0,05$) у жінок із

помірною ЕДШМ на фоні ВПЛ. Слід зауважити, що відновлення експресії естрогенових рецепторів в зазначених випадках проходило більш прискореними темпами (у 5,3 рази) саме у жінок з більшим ступеням ЕДШМ у порівнянні з жінками з легкою ЕДШМ на фоні ВПЛ (у 2 рази), хоча деградація ER в епітелії шийки матки зустрічалася з більшою частотою (88% випадків). Однак, повної нормалізації кількості естрогенових рецепторів в розглянутих жінок з ЕДШМ на фоні ВПЛ не було досягнуто у порівнянні з аналогічним показників у здорових жінок (рис. 4.6).

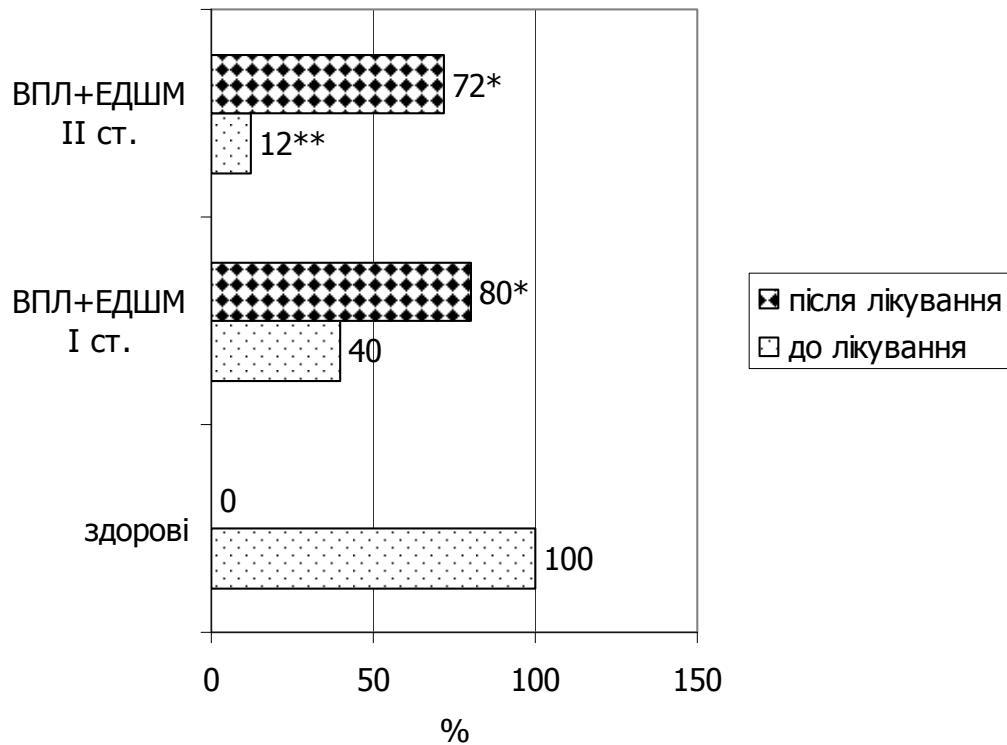


Рис. 4.6 Динаміка позитивної імуногістохімічної реакції з ER в епітелії шийки матки на фоні ВПЛ внаслідок лікування (%).

Примітки:

1. * – різниця вірогідна у порівнянні показника до та після лікування при $p < 0,05$;

2. ** – різниця вірогідна у порівнянні показника при $p < 0,05$.

Схожі процеси відбувалися і у відновленні експресії (PR) внаслідок лікування (рис. 4.7).

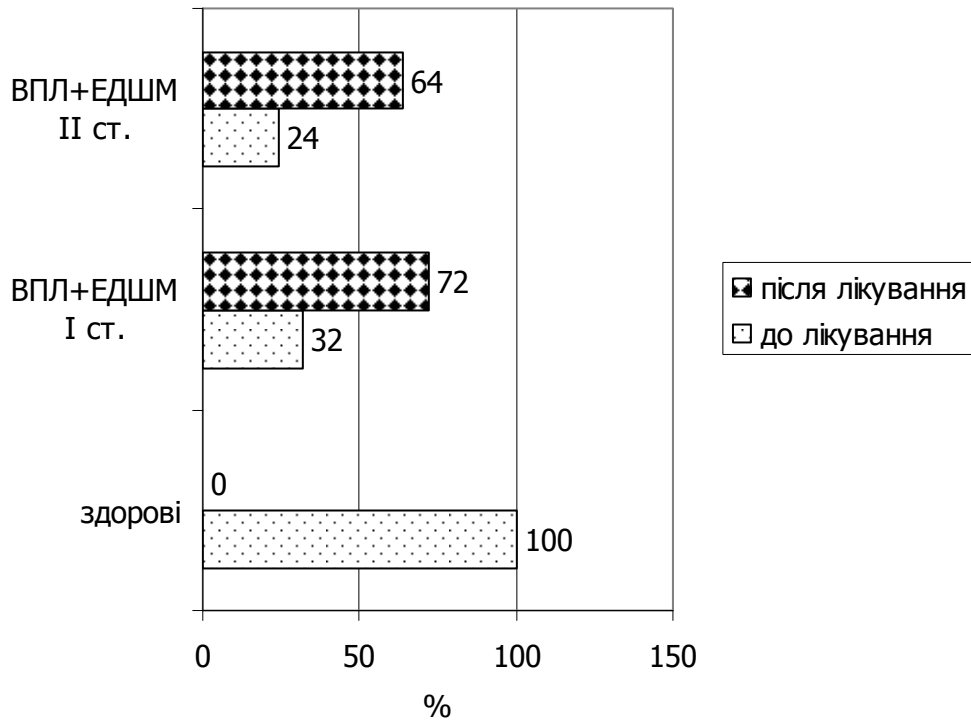


Рис. 4.7. Динаміка позитивної ІГХ-реакції до PR у епітелії шийки матки на фоні ВПЛ внаслідок лікування.

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні показника до та після лікування при $p < 0,05$.

З наведеного рисунку видно, що в жінок з легкою ЕДШМ на фоні ВПЛ, частка жінок з позитивною ІГХ-реакцією до PR, як і до ER, збільшилася більше, ніж у 2 рази (з 32 до 72%), при помірній ЕДШМ на фоні ВПЛ темпи відновлення експресії PR були більш інтенсивними (з 24 до 66%, або в 3 рази). Також, у кожній третій жінки, як з легкою ЕДШМ на фоні ВПЛ, так і з помірною ЕДШМ на фоні ВПЛ, не відбулося відновлення експресії PR до фізіологічного рівня (див. рис. 4.7).

Можливо, що позитивна динаміка відновлення рецепторного апарату до стероїдних статевих гормонів спостерігалася лише в тих випадках, де не відбулося повної деградації ER і PR із кількістю позитивно забарвлених клітин до відповідного рецептора $\geq 10\%$ і, таким чином, можливо ще зі збереженою промоторною регуляцією проліферативних каскадів у епітелії шийки матки з боку ендogenous естрогену і прогестерону незалежно від ступеня тяжкості дисплазії на фоні ВПЛ.

Аналіз ефективності удосконаленого нами алгоритму був також проведений у ракурсі визначених нами різних імунофенотипів ЕДШМ на фоні ВПЛ – «регресивного» і «прогресивного».

Слід зауважити, що консервативна терапія, як свідчать отримані дані, за виключенням гормонозалежних шляхів проліферації (ER, PR), суттєво не впливала на інші генетично детерміновані промотори проліферації (Ki-67, p63, p16^{INK4a} і VEGF). Але суттєвим є той факт, що серед вилікуваних хворих, у яких диспластичні ураження епітелію шийки матки на фоні ВПЛ після лікування за даними морфологічного дослідження біоптату шийки матки були не виявлені, в переважній більшості були випадки (92-96%) наявності у жінок, так званого, «регресивного» імунофенотипу.

В той же час, у жінок з «прогресивним» імунофенотипом відсоток вилікуваних жінок був незначним – від 4 до 8%, в залежності від рівня експресії окремих ІГХ-маркерів протоонкогенів проліферативних каскадів.

Таким чином, наша думка щодо оцінки результатів удосконаленого нами алгоритму на підставі визначення імунофенотипу епітелію шийки матки у жінок з ЕДШМ на фоні ВПЛ була підтверджена клінічними результатами лікування, при цьому точність прогнозу позитивного результату лікування при «регресивному»

імунофенотипі склала, з поправкою на помилково хибні результати – 96%, а точність прогнозу негативного результату при «прогресивному» імунофенотипі – 92%.

Є всі підстави вважати, що визначені нами типи імунофенотипу відображають, з одного боку, агресивність ВПЛ-інфекції, а з іншого – спроможність організму жінок з ЕДШМ на тлі ВПЛ-інфекції до спонтанної або медикаментозної її регресії і одужання.

Можливо також припустити, що «прогресивний» статус імунофенотипу притаманний персистенції ВПЛ-інфекції з інтеграцією ДНК вірусу у геном цервікального епітелію з його нестабільністю і накопиченням мутантних клітин.

Наведені вище дані свідчать, що загальноприйнята терапія при цих станах майже не впливає на позитивну ремодуляцію уражених клітин.

Виправданою терапією при «прогресивному» імунофенотипі у жінок з ЕДШМ як легкими, так і помірними її проявами залишається лише використана радіохвильова деструкція за удосконаленим нами алгоритмом осередку інтраепітеліального диспластичного ураження шийки матки, що дозволяє знизити вираженість больових відчуттів, частоту ускладнень (ендометріоз, рубцева деформація, цервіцит) і рецидивів захворювання шийки матки, прискорити терміни епітелізації післяопераційної рани, тим самим, значно підвищити ефективність лікування.

Таким чином, визначений «регресивний» варіант імунофенотипу, на нашу думку, свідчить про переважно епісомальну форму ВПЛ-інфікування без значної втрати контролю за процесами проліферації і апоптозу уражених клітин.

Лікувальний ефект удосконаленого нами алгоритму при цих станах ми пов'язуємо перш за все з елімінацією вірусу і зниженням

вірусної напруги, і як наслідок, зменшення ризику інтеграції ВПЛ у геном хазяїна з накопиченням мутантних епітеліоцитів.

Методом вибору лікування при «регресивному» імунофенотипі у жінок з ЕДШМ як легкими, так і помірними, може бути удосконалений нами алгоритм.

4.3 Ефективність лікування епітеліальної дисплазії шийки матки на фоні вірусу папіломи людини та бактеріальної інфекції

Згідно даних сучасної літератури [35, 41, 202] відомо, що наявність супутньої Бі у жінок із ВПЛ усугубляє тяжкість патологічних змін ШМ, а маркери проліферації є більш високими. Нами це обов'язково враховано при розробці удосконаленого алгоритму лікування саме цих жінок.

Результати проведених досліджень об ефективності удосконаленого нами алгоритму у жінок при поєднанні ВПЛ та Бі при оцінці ВПЛ – тесту (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Частота позитивного (+) та негативного (-) ВПЛ-тесту у досліджених жінок після лікування, абс. частка (%)

Під-групи	n	ВПЛ-тест					
		Після першого курсу лікування		Після другого курсу лікування		Всього	
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
ІВ	25	13 (52)	7 (28)	13 (52)	5 (20)	13 (52)	12 (48)
ІІВ	25	4 (16)	21 (84)	2 (8)	1 (4)	3 (12)	22 (88)

Слід зазначити, що згідно отриманих результатів проведеного дослідження, використання попередньої протизапальної терапії дозволяє підвищити ефективність удосконаленого нами алгоритму. Так, сумарна частота позитивних результатів складала у підгрупі ІВ

52,0%, то у підгрупі II В – лише 12,0%, а негативних відповідно на 40,0% більше. Тобто, ефективність удосконаленого нами алгоритму за даними ВПЛ-тесту складає 40,0% відповідно.

У таблиці 4.14 представлені результати показників імунного статусу у жінок із ВПЛ у поєднанні із Бі.

Таблиця 4.14

Показники імунного статусу у жінок з ВПЛ та Бі до і після лікування (M±m)

Показники	Підгрупи			
	ІВ (n=25)		ІІВ (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD ₃₊ , (г/л)	1,25±0,11	1,20±0,12	1,18±0,14	1,66±0,16*
CD ₄₊ , (г/л)	0,73±0,03	0,75±0,05	0,76±0,08	1,20±0,10*
CD ₈₊ , (г/л)	0,44±0,08	0,43±0,08	0,40±0,09	0,24±0,02*
CD ₄₊ /CD ₈₊	1,72±0,12	1,81±0,15	1,97±0,18	5,01±0,47*
ЦІК, од.опт.щ.	4,5±0,7	4,7±0,6	4,4±0,5	3,1±0,3*
IgA, г/л	1,63±0,21	1,56±0,18	1,47±0,23	1,57±0,19
IgM, г/л	1,74±0,18	1,80±0,21	1,92±0,14	2,79±0,19*
IgG, г/л	7,97±0,46	8,61±0,46	8,29±0,53	8,12±0,48

Примітка. * p<0,05 – вірогідність різниці показників до і після лікування в досліджених підгрупах.

Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє підвищити після лікування частоту CD₃₊; CD₄₊ та IgM (p <0,05) при одночасному зниженні рівня CD₈₊ та ЦІК (p <0,05), що свідчить про ефективність удосконаленого нами алгоритму.

Для визначення впливу запропонованої нами терапії на перебіг вірус-асоційованих форм у поєднанні із БІ ЕДШМ у жінок репродуктивного віку аналогічна схема удосконаленого нами алгоритму проведена у жінок з різними ступенями диспластичних уражень епітелію шийки матки. У якості критеріїв ефективності такого медикаментозного лікування ЕДШМ, поряд з ВПЛ-тестом, застосовано критерії цитологічного і морфологічного стану епітелію шийки матки, визначення експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів, онкопротеїнів p63 і p16, показника проліферації Ki-67 та ростового фактору VEGF в епітелії і стромі екзоцервіксу.

Як свідчать дані з таблиці 4.15, за результатами цитологічного і морфологічного дослідження матеріалу шийки матки, проведеного через місяць після курсу лікування за запропонованою нами схемою, відбулося повне одужання у 68 % жінок з слабкою та у 40 % жінок з помірною ЕДШМ з повним відновленням багат шарового епітелію шийки матки (рис. 4.8).

Таблиця 4.15

**Динаміка клінічного перебігу ЕДШМ (при поєднанні ВПЛ та БІ)
за даними морфологічного дослідження,
абс. частка (%)**

Підгрупи	n	Наявність ЕДШМ за ступеням тяжкості після лікування			
		Не знайдена	ДШМ I	ДШМ II	ДШМ III
IV	25	10 (40)	4 (16)	10 (40)	1 (4)
IIV	25	17 (68)	6 (24)	2 (8)	0

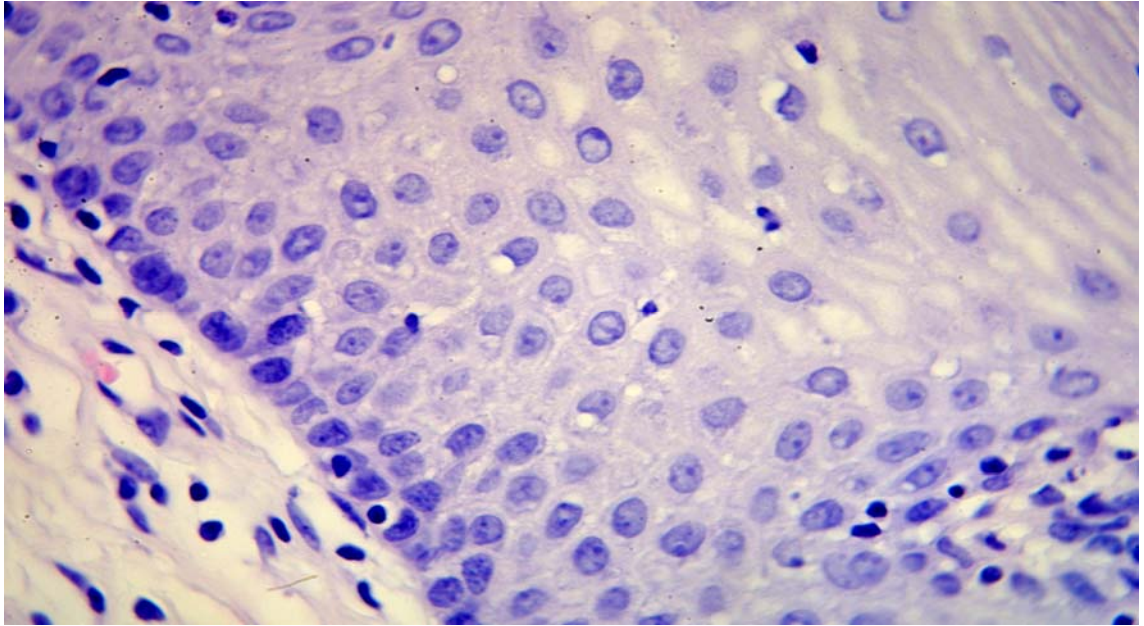


Рис. 4.8. Матеріал біоптату шийки матки у жінки з ЕДШМ I після лікування (відновлення стратифікації багат шарового епітелію, відсутність койлоцитозу), забарвлення гематоксиліном-еозином ($\times 1000$).

Характерною рисою було знаходження паракератозу у цитологічних мазках, та нівелювання ознак дисплазії епітелію шийки матки при морфологічному дослідженні, а саме – відсутність койлоцитозу, акантозу, гігантських ядер, епітеліоцитів з кількома ядрами (рис. 4.9).

Не було відмічено і рецидиву захворювання в наступні 12 місяців спостереження за даною підгрупою хворих.

Слід зауважити, що ефективність терапії в підгрупі з диспластичними ураженнями I ступеня тяжкості була майже в 1,6 разів вище, ніж у пацієток з ЕДШМ II ступеня. У 1 (4 %) жінки підгрупи IV, не зважаючи на проведене лікування, спостерігався перехід легкої дисплазії у категорію помірної, в той час як перехід помірної дисплазії в тяжке ураження епітелію шийки матки відбулося також в 1 (4 %) випадку.

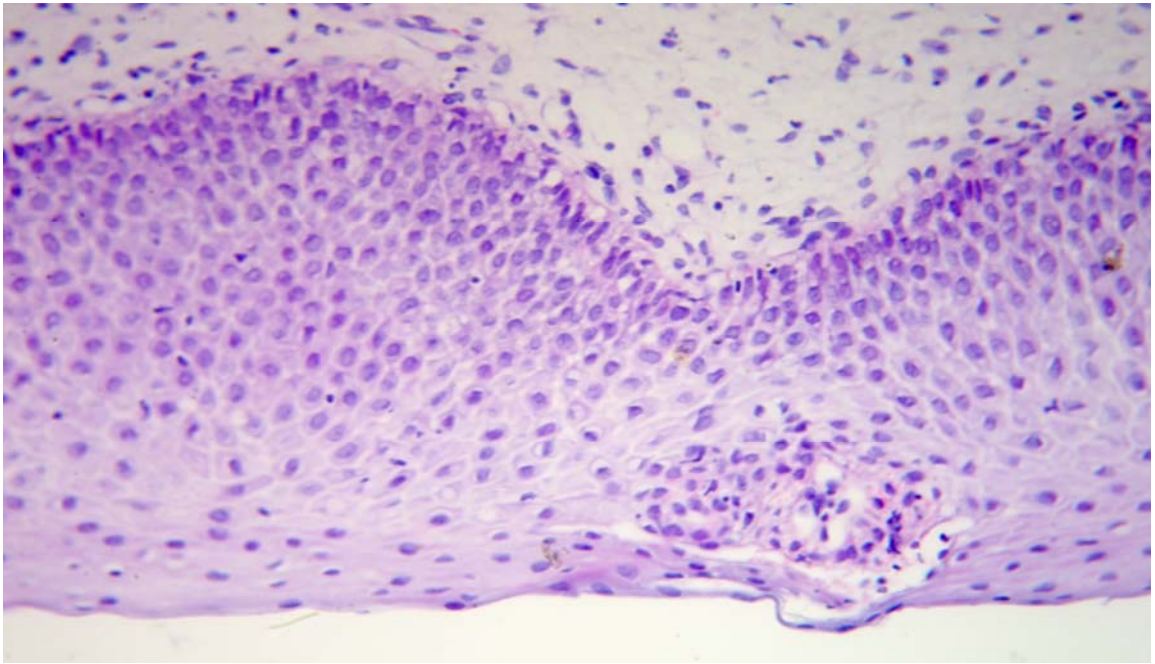


Рис. 4.9. Матеріал біоптату шийки матки у жінки з ЕДШМ II після лікування (відсутність койлоцитозу, акантозу, гігантських ядер, епітеліоцитів з кількома ядрами), забарвлення гематоксиліном-еозином ($\times 400$).

В той же час, при наявності ЕДШМ II ступеня тяжкості ми спостерігали у частки жінок 4 (16%) перехід помірної форми диспластичного ураження в категорію слабкої (див. табл. 4.6). Привертає увагу достатньо висока частка випадків резистентних до загальноприйнятого лікування. Так, негативний ефект лікування за даними морфологічного дослідження спостерігався у 28% жінок з ЕДШМ I ступеня тяжкості та у 40% пацієток з дисплазією епітелію шийки матки II ступеня тяжкості. Отже, нами не знайдено вірогідної залежності позитивних результатів лікування диспластичних уражень епітелію шийки матки, асоційованих з ВПЛ та Бі від наявності того чи іншого ступеня тяжкості ЕДШМ, а елімінація папіломавірусу, що відбулася, як показано було вище (див. табл. 4.15), внаслідок лікування у значної кількості жінок (88%) не корелювала з клінічними

наслідками терапії ЕДШМ (див. табл. 4.13). У зв'язку з цим, для визначення імовірних молекулярних механізмів позитивного ефекту запропонованого лікування значний інтерес представляв аналіз динаміки показників ІГХ-маркерів проліферативних каскадів у епітелії шийки матки жінок з ЕДШМ I і II ступеня тяжкості на фоні ВПЛ та Бі.

Як свідчать дані рисунку 4.10, позитивний лікувальний вплив можна пов'язати з вірогідним ($p < 0,05$) зниженням частки хворих з позитивною імуногістохімічною реакцією до інтегрованого індексу проліферативної активності Ki-67, зокрема, у хворих із легкою ЕДШМ, але такої тенденції не знайдено стосовно жінок з помірною ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі, де динаміка виявлення Ki-67 позитивних жінок майже не змінилася ($p > 0,05$).

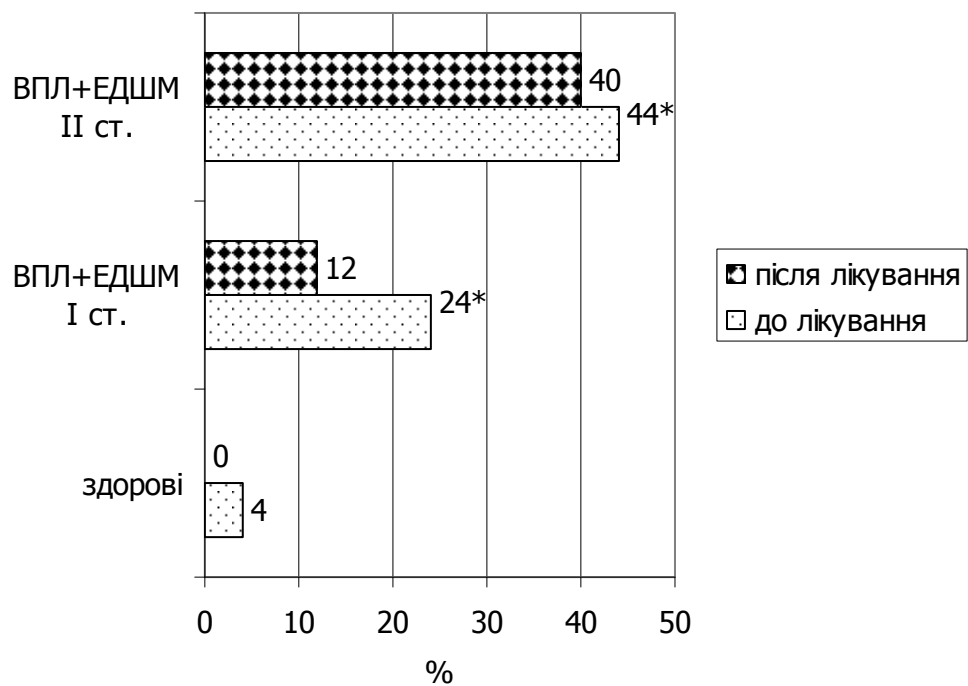


Рис. 4.10. Динаміка позитивної імуногістохімічної реакції з маркером проліферації Ki-67 у епітелії шийки матки на фоні ВПЛ та Бі внаслідок лікування, %.

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні показника між підгрупами $p < 0,05$.

Не було знайдено суттєвої різниці внаслідок лікування і в кількості жінок з підвищеною імуногістохімічною реакцією до онкопротеїну p63 (рис. 4.11), незважаючи на помірне гальмування базальної патологічної проліферації, про що свідчило зниження експресії p63 після лікування у деяких випадках ($p > 0,05$).

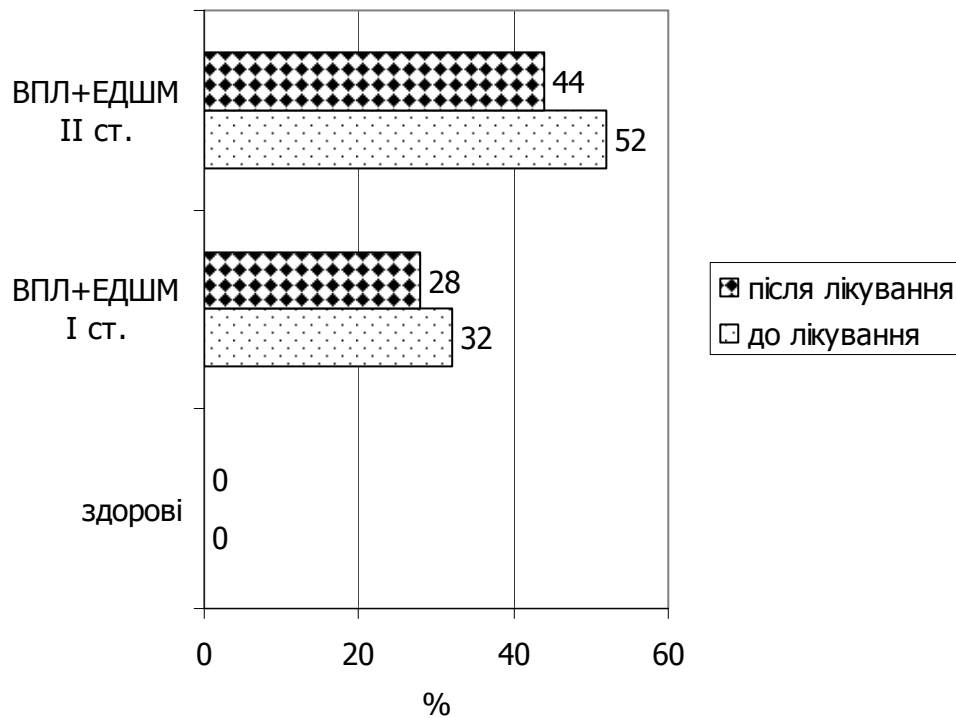


Рис. 4.11. Динаміка позитивної імуногістохімічної реакції з маркером p63 у епітелії шийки матки на фоні ВПЛ та Бі внаслідок лікування, %.

Аналогічні дані були отримані нами також у відношенні визначення особливостей впливу лікування на експресію продуктів гену $p16^{INK4a}$ (рис.4.12) та ростового фактору VEGF. Лікування суттєво не впливало на експресію $p16^{INK4a}$, а маркер VEGF взагалі не давав реакції, як у здорових жінок, так і у жінок з легкою ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі; лише у 12% випадках з досліджених біоптатів шийки матки жінок з помірною ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі було відзначено

його патологічну експресію у цервікальному епітелії. Причому проведений нами аналіз свідчить, що проведена терапія зовсім не вплинула на розподіл VEGF-позитивних жінок з помірною ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі.

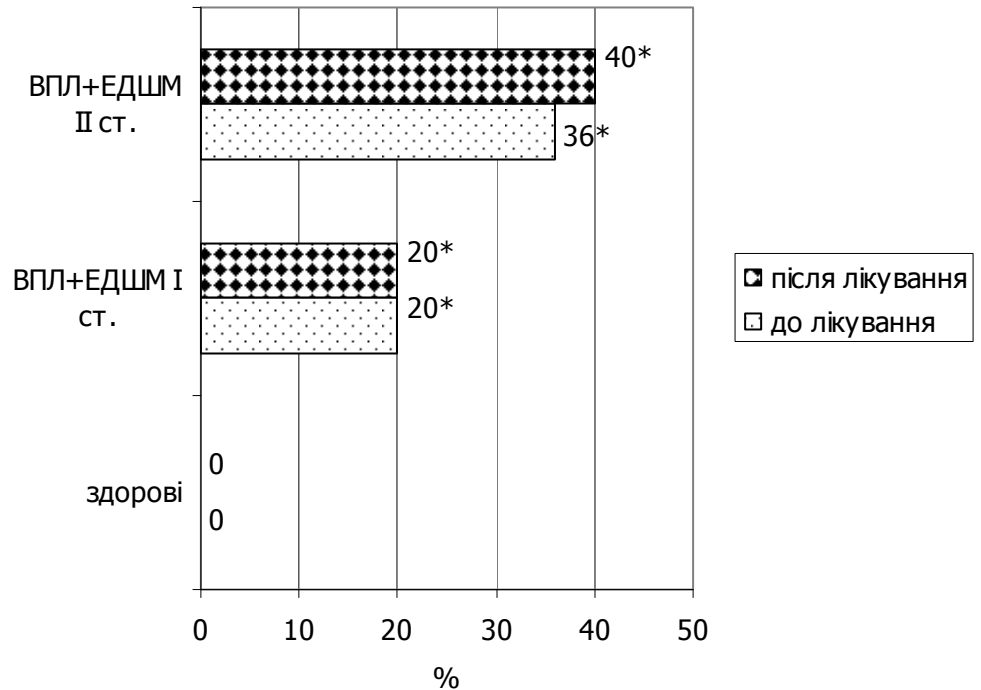


Рис. 4.12. Динаміка позитивної імуногістохімічної реакції з онкопротеїном p16^{INK4a} у епітелії шийки матки на фоні ВПЛ та Бі внаслідок лікування, %.

Примітка.* – різниця вірогідна у порівнянні показника між підгрупами при $p < 0,05$.

Більш істотні зміни у результаті лікування відбулися в динаміці виявлення позитивної експресії ER і PR. Так, як свідчить з рис. 4.13, після проведеного лікування кількість жінок з позитивною ІГХ-реакцією до ER збільшилася з 36 до 72% ($p < 0,05$) у пацієток з легкою ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі, та з 8 до 68% ($p < 0,05$) у жінок з помірною ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі.

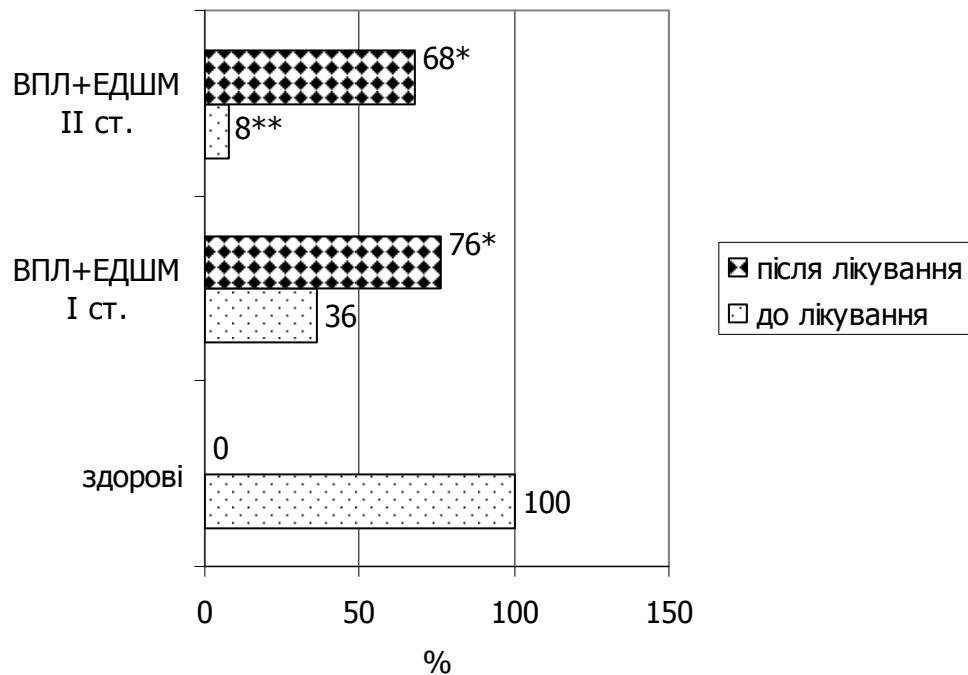


Рис. 4.13. Динаміка позитивної імуногістохімічної реакції з ER в епітелії шийки матки на фоні ВПЛ та Бі внаслідок лікування.

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні показника до та після лікування при $p < 0,05$; ** – різниця вірогідна у порівнянні показника при $p < 0,05$.

Слід зауважити, що відновлення експресії естрогенових рецепторів в зазначених випадках проходило більш прискореними темпами (у 4,9 рази) саме у жінок з більшим ступенем ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі у порівнянні з жінками з легкою ЕДШМ (у 1,8 рази), хоча деградація ER в епітелії шийки матки зустрічалася з більшою частотою (80% випадків). Однак, повної нормалізації кількості естрогенових рецепторів в розглянутих жінок із ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі не було досягнуто у порівнянні з аналогічним показників у здорових жінок.

Схожі процеси відбувалися і у відновленні експресії PR внаслідок лікування (рис. 4.14).

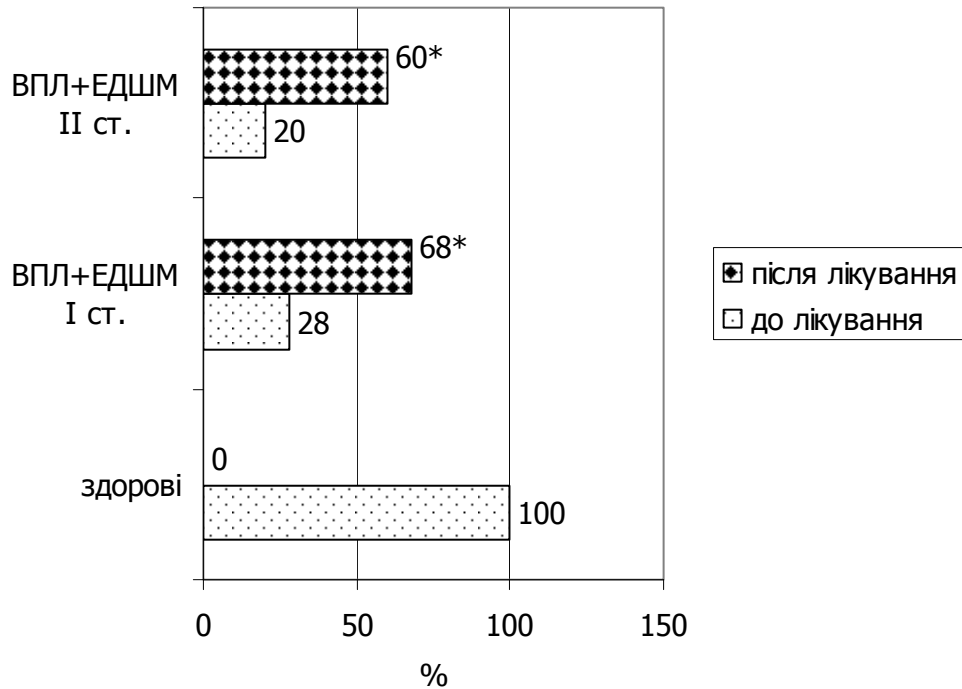


Рис. 4.14. Динаміка позитивної ІГХ-реакції до PR в епітелії шийки матки на фоні ВПЛ та Бі внаслідок лікування (%).

Примітка:* – різниця вірогідна у порівнянні показника до та після лікування при $p < 0,05$.

З наведеного рисунку видно, що в жінок з легкою ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі, частка жінок з позитивною ІГХ-реакцією до PR, як і до ER, збільшилася у 2,4 рази (з 28 до 68%), при помірній ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі темпи відновлення експресії PR були більш інтенсивними (з 24 до 66%, або в 3 рази).

Також у кожній третій жінки, як з легкою ЕДШМ, так і з помірною ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі, не відбулося відновлення експресії PR до фізіологічного рівня.

Можливо, що позитивна динаміка відновлення рецепторного апарату до стероїдних статевих гормонів спостерігалася лише в тих випадках, де не відбулося повної деградації ER і PR із кількістю позитивно забарвлених клітин до відповідного рецептора $\geq 10\%$ і, таким чином, можливо ще зі збереженою промоторною регуляцією проліферативних каскадів у епітелії шийки матки з боку ендogenous естрогену і прогестерону незалежно від ступеня тяжкості дисплазії на фоні ВПЛ та Бі.

Аналіз ефективності удосконаленого нами алгоритму був також проведений у ракурсі визначених нами різних імунофенотипів ЕДШМ на фоні ВПЛ та Бі – «регресивного» і «прогресивного».

Слід зауважити, що терапія, як свідчать отримані дані, за виключенням гормонозалежних шляхів проліферації (ER, PR), суттєво не впливала на інші генетично детерміновані промотори проліферації (Ki-67, p63, p16^{INK4a} і VEGF). Але суттєвим є той факт, що серед вилікуваних хворих, у яких диспластичні ураження шийки матки на фоні ВПЛ та Бі після лікування за даними морфологічного дослідження біоптату шийки матки були не виявлені, у переважній більшості були випадки (88-92%) наявності у жінок, так званого, «регресивного» імунофенотипу. В той же час, у жінок з «прогресивним» імунофенотипом відсоток вилікуваних жінок був незначним – від 4 до 8%, в залежності від рівня експресії окремих ІГХ-маркерів протоонкогенів проліферативних каскадів.

Отже, оцінка результатів удосконаленого нами алгоритму залежить від ефективності попереднього протизапального лікування Бі у жінок із ВПЛ, що найбільш наглядно продемонстровано при оцінці показників імунного статусу, що дозволяє рекомендувати удосконалений нами алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Отримані у даному розділі результати були надруковані у наступних наукових публікаціях:

1. Суханова АА, Соколова КІ. Сучасні методи лікування патологічних процесів шийки матки у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20(кн. 4, ч. 4):248–54.

2. Суханова АА, Соколова КІ, Коноплянко В.В. Комплексне лікування дисплазій епітелію шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. Здоровье женщины. 2012;8(74):178–82.

3. Суханова АА, Гак ІА, Соколова ЕІ. Современный подход к комплексному лечению предраковой патологии шейки матки. Медицинские аспекты здоровья женщины: Сборник рекомендаций. 2012:2–8.

4. Соколова К.І. Сучасні методи лікування патології шийки матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: «Поліграф плюс». 2012:389–94.

5. Осипова ЛС, Суханова АА, Соколова ЕІ. Новые возможности в комбинированной терапии папилломавирусной инфекции. Жіночий лікар. 2015;6(62):46–53.

6. Осипова ЛС, Суханова АА, Соколова ЕІ. Взгляд на проблему цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекции в гинекологии и возможные пути решения. Репродуктивна ендокринологія. 2017;№2(34):32–9.

7. Суханова АА, Соколова ЄІ. Порівняльна характеристика локальних деструктивних методів лікування передракової патології шийки матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:98–103.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аналіз даних сучасної літератури [25, 211] свідчить, що знання епідеміологічних особливостей як в загальній популяції, так і в окремих регіонах країни, є важливим для прогнозування захворюваності на передрак і рак шийки матки, визначення необхідності та об'єму профілактичних заходів (первинних і вторинних), послідовності лікувальних заходів.

За результатами статистичного аналізу відсоток визначення (від загальної кількості виконаних проведених ВПЛ-досліджень в медичній лабораторії «ДІЛА» впродовж одного року) ВО генотипів ВПЛ склав – 40%, НО – 26%, що є вищим показником ВПЛ-інфікування ВО генотипами, порівняно з іншими епідеміологічними даними: у Білорусії і Литві – ВПЛ-позитивні (ВО генотипи) визначаються у третини пацієнток [64].

Згідно отриманих нами результатів, найбільше число ВПЛ-інфікованих ВО генотипами жінок зафіксовано в містах Житомир (52%), Київ (43%) і Львів (41%). У Західному регіоні показник діагностики ВО генотипів ВПЛ коливався від 32 до 52%. Більш сприятлива ситуація щодо поширеності ВПЛ-інфекції ВО генотипів складається в інших містах Західного регіону, в яких ці показники значимо не відрізнялися, їх діапазон складав 32-35%.

У Південно-Східному регіоні України частота позитивних результатів ВПЛ дослідження (ВО генотипи) становила від 35 до 38%.

Епідемічною особливістю ВПЛ-інфекції в Україні є висока частота циркуляції ВПЛ 53 (14,3%) і 31 (14%) генотипів. Інші представники ВО ВПЛ розподілилися в порядку спадання таким чином: 33, 68, 51, 66, 56, 52, 73, 58, 18, 45, 39, 59, 82, 35, 26, 69.

Прицільний аналіз діагностики різних генотипів ВПЛ в деяких містах України підтвердив найбільш високу поширеність ВПЛ 16. Значних регіональних особливостей поширення різних ВО генотипів ВПЛ за нашими даними не виявлено, за винятком трьох міст. Далі слідували 31 і 33 генотипи ВПЛ, третє рангове місце займали генотипи 51, 53, 56.

Факт широкого розповсюдження 31 і 33 генотипів в деяких містах України є значимим в клінічній практиці гінеколога [15, 84]. Так, результати проведених закордонних досліджень підтвердили високий ступінь ризику розвитку CIN III не лише в 16 і 18 генотипів ВПЛ-позитивних жінок, а й в інфікованих 31 і 33 генотипами ВПЛ [211].

За нашими даними, відповідні ризики для жінок, інфікованих 31 генотипом ВПЛ, склали 14,3% (95% ДІ від 9,1 до 19,4%), ВПЛ 33 генотипом – 14,5% (95% ДІ від 7,9 до 21,1%).

Отже, отримані нами результати відповідають літературним даним і підтверджують доцільність визначення не лише 16 і 18 генотипів ВПЛ, а ширшого спектру ВО генотипів з метою виявлення групи ризику жінок щодо розвитку передраку ШМ.

Крім того, відмінності в поширеності ВО генотипів ВПЛ (окрім 16) в різних містах України і порівняно з епідеміологічними показниками інших країн [218] дають підставу продовжувати дослідження в цьому напрямі з метою здобуття достовірних даних щодо домінування ВПЛ ВО генотипів у різних регіонах і містах України.

Нами був проведений аналіз кореляції поширеності ВО генотипів ВПЛ і віку обстежуваних жінок, що широко дискується у сучасній літературі [23, 226]. При порівнянні інфікування ВО генотипами ВПЛ пацієнток різного віку виявлено, що цей показник

найбільш високий у жінок до 25 років (52% серед всіх жінок із виявленими ВО генотипами ВПЛ).

За літературними даними [229] вважається, що більш поширені в світі 16 і 18 генотипи ВПЛ і саме цим генотипам вірусу належить основне значення в розвитку раку ШМ. Нами підтверджено, що домінуючим генотипом в Україні є ВПЛ-16. Цей ВО генотип ВПЛ був виявлений у 25% інфікованих жінок і зустрічався значимо частіше за інші генотипи. При цьому високий відсоток діагностики 16 генотипу відмічений у всіх вікових групах. В цілому, у трьох вікових групах не виявлені відмінності в розподілі різних ВО генотипів ВПЛ за частотою виявлення: 16 генотип визначався в 25% випадків, на другому місці був 31 генотип, на третьому – 53.

Однією з особливостей ВПЛ-інфекції, яка виявлена нами у віковій групі до 25 років, є найбільш широке розповсюдження декількох ВО генотипів ВПЛ (48% від загальної кількості ВПЛ-позитивних результатів). З них 23% мали асоціацію двох ВО генотипів, 14% – трьох і в 11% випадків були виявлені чотири і більше ВО генотипу ВПЛ.

Можна дійти висновку, що жінки молодше 25 років складають групу високого ризику щодо розвитку ВПЛ-асоційованої патології ШМ (не дивлячись на високу частоту самоелімінації вірусу), оскільки саме у них найбільша поширеність ВО генотипів ВПЛ, найчастіше виявляються декілька ВО генотипів ВПЛ, висока частота діагностики 16 ВПЛ генотипу – 25% (порівняно з поширеністю інших ВО генотипів ВПЛ).

Ми отримали іншу «статистичну картину» у віковій групі 45-54 роки. Для цього віку були характерні наступні моменти: найбільш низький показник ВПЛ-інфікування – 33% (порівняно з іншими віковими групами), найменша частота виявлення 16 ВО

генотипу ВПЛ (21%), визначення менш поширеного 68 генотипу – 15% випадків.

Проте ці відмітні характеристики не дозволяють виключити жінок даного віку з групи ризику щодо розвитку передраку і раку ШМ через низький показник спонтанної елімінації вірусу, на відміну від жінок молодого віку [108, 117]. Також в цій групі пацієнок ризик розвитку неоплазії ШМ підвищує зростаюча частота виявлення асоціації декількох ВО генотипів ВПЛ – 32%.

Надалі наше дослідження було спрямоване на виявлення асоціації генотипів ВПЛ у інфікованих жінок з різними проявами ступеня тяжкості ушкодження епітелію ШМ, яке вважається найбільш інформативним [123].

Серед обстежених пацієнок найчастіше клінічна патологія виявлялася наявністю загострених кондилом вульви, піхви і ШМ. У більшості випадків (83%) кондиломи були поодинокими у вигляді блідо-рожевих сосочків на широкій основі, що піднімаються над слизовою оболонкою. Але також зустрічалися множинні гроноподібні розростання, покриті багат шаровим плоским епітелієм, округлої форми, з гладкою або шорсткою поверхнею.

Згідно даних сучасної літератури [35, 144] специфічного комплексу кольпоскопічних ознак ВПЛ-інфекції немає. Нами виявлені найбільш характерні кольпоскопічні ознаки субклінічних форм ВПЛ: проста лейкоплакія – 28% випадків, незавершена доброякісна зона трансформації – 47%, слабо виражені поля дисплазії метаплазованого епітелію 25% випадків. Малими кольпоскопічними ознаками ВПЛ були проста лейкоплакія – 33%; слабо виражені поля і папілярна зона дисплазії – 67% випадків. До виражених кольпоскопічних ознак ВПЛ ми могли віднести проліферуючу лейкоплакію – у 26% пацієнок, передпухлинну зону трансформації – у 43% жінок, поєднання полів

і папілярної зони дисплазії – у 31% пацієток. Крім того, у 42% пацієток у різних комбінаціях з передраковими процесами на ШМ зустрічалися і доброякісні зміни, такі як ектопія циліндричного епітелію, незавершена доброякісна зона трансформації, субепітеліальний ендометріоз.

Найчастіше кольпоскопічні ознаки патології епітелію ШМ були поліморфними (89%) і були з'єднанням полів дисплазії та ектопії призматичного епітелію, папілярної зони трансформації і незавершеної доброякісної зони трансформації, що цитологічно у 85% випадків оцінювали як CIN I. Також спостерігали поєднання трьох і більше проявів доброякісних і передракових змін епітелію ШМ (72%), цитологічно переважали внутрішньоепітеліальні ушкодження середнього ступеня тяжкості. У групі хворих з важкою дисплазією ШМ (CIN III) ендоскопічні ознаки найчастіше (87%) характеризувалися значною різноманітністю, атиповістю епітелію різного ступеня вираженості, складними поліморфними картинами.

Проведений нами аналіз цитологічних проявів ВПЛ виявив дискарез клітин в 51,9% хворих, койлоцитоз – в 76%, гіперкератоз – в 11%, дискератоз – в 8,5% випадків. Кореляція результатів цитологічного виявлення ознак ВПЛ і даних ПЛР дослідження за нашими даними склала 74%.

Отже, як цитологічна, так і кольпоскопічна картина III мала широкий спектр проявів, які взаємозв'язані з морфологічними змінами епітелію ШМ під впливом ВПЛ і пов'язані з онкогенним потенціалом ВПЛ і його кількісним вмістом. Рівень вперше виявлених ВО генотипів ВПЛ вище в порівнянні з рівнем НО генотипів. Значних регіональних особливостей поширення різних ВО генотипів ВПЛ не виявлено (за винятком Житомира і Львова з вищим відсотком частоти). Підтверджена найбільш висока поширеність ВПЛ 16 в

різних містах України, незалежно від віку. Друге рангове місце займали 31/33/53/68 генотипи ВПЛ. Найбільш висока поширеність ВО генотипів ВПЛ (до 52%) зареєстрована у жінок молодше 25 років. Відмічена зворотна кореляція поширеності ВО генотипів ВПЛ залежно від віку. Ризик персистенції ВПЛ, прогресії дисплазій епітелію ШМ зростає при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ (у різній комбінації) і високому вірусному навантаженні. Етіологічним чинником CIN I і CIN II можуть бути як ВО, так і НО генотипи ВПЛ, CIN III – В типів вірусів та їх асоціації. Отримані результати треба враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Результати проведеної клінічної характеристики на другому етапі досліджень свідчать, що жінки обстежених груп практично не відрізнялися за частотою різноманітної соматичної та гінекологічної патології, віком, наявністю порушень менструальної функції та іншими параметрами, що дозволило адекватно оцінити результати дослідження, виключивши можливий вплив незапланованих факторів.

Взагалі, для досліджених жінок з ВПЛ-інфекцією було характерним підвищення індексу інфікування, дуже висока частота фонової патології шийки матки, і, зокрема, ДЕШМ, наявність декількох статевих партнерів в минулому, що співпадає з думкою ряду авторів [64, 154].

Результати проведених досліджень підтверджують ефективність удосконаленого нами алгоритму при оцінці ВПЛ-тесту.

Слід зазначити, що згідно отриманих результатів проведеного дослідження, одного курсу удосконаленого нами алгоритму недостатньо для знищення збудника, і навіть повторний курс терапії не вирішує цю проблему, оскільки інфікованими ВПЛ ВКР після

закінчення лікування залишається досить значна частка жінок – 44%.

Як свідчать отримані нами результати, застосування удосконаленого нами алгоритму (підгрупа ІА) в лікуванні ВПЛ-інфекції виявилось більш ефективним у порівнянні з загальноприйнятою методикою (підгрупа ІА), про що свідчить достатньо високий відсоток випадків (88,0%) повної елімінації збудника вже після першого курсу лікування, та практично повного одужання у 96,0% після повторного курсу терапії.

В результаті застосування методу радіохвильової хірургії при терапії за запропонованим поетапним алгоритмом лікування не було відзначено жодного випадку субепітеліального ендометріозу, скоротилися терміни епітелізації, створені умови для отримання хорошого матеріалу з метою гістологічного підтвердження діагнозу.

На відміну від діатермохірургічного лікування при проведенні операції відзначається мінімальний операційний і післяопераційний біль за рахунок коагуляції нервових закінчень в рані, зменшується потреба в знеболюючих препаратах, зберігається архітектоніка шийки матки, відбувається безрубцеве загоєння шийки матки і нормалізується біоценоз піхви за рахунок того, що стерилізуючий ефект випромінюваних радіохвиль дозволяє домогтися позитивного ефекту при стійких ендocerвіцитах.

В спостереженні нами не виявлено вірогідної різниці ($p > 0,05$) в досліджених показниках імунітету як при лікуванні за удосконаленим нами алгоритмом (підгрупа ІА), так і при використанні загальноприйнятої методики (підгрупа ІА). Це стосувалося як гуморальної, так і місцевої ланки імунітету.

Тобто, ефект лікування, що спостерігався у досліджених нами жінок, був більш пов'язаний з прямою противірусною дією удосконаленого нами алгоритму, а не з імуномодельюючим їх впливом [15, 154].

Для визначення впливу запропонованої нами терапії на перебіг вірус-асоційованих форм ЕДШМ у жінок репродуктивного віку аналогічна схема удосконаленого нами алгоритму проведена в жінок із різними ступенями диспластичних уражень ШМ. В якості критеріїв ефективності такого медикаментозного лікування ЕДШМ, поряд з ВПЛ-тестом, застосовано критерії цитологічного і морфологічного стану епітелію ШМ, визначення експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів, онкопротейнів p63 і p16, показника проліферації Ki-67 та ростового фактору VEGF в епітелії і стромі екзоцервіксу [37, 165].

За результатами цитологічного і морфологічного дослідження матеріалу ШМ, проведеного через місяць після курсу лікування за запропонованою нами схемою, відбулося повне одужання у 72% жінок зі слабкою та у 44% жінок із помірною ЕДШМ і повним відновленням багат шарового епітелію ШМ. Характерною рисою було знаходження паракератозу у цитологічних мазках та нівелювання ознак дисплазії ШМ при морфологічному дослідженні, а саме – відсутність койлоцитозу, акантозу, гігантських ядер, епітеліоцитів з кількома ядрами. Не було відмічено і рецидиву захворювання в наступні 12 місяців спостереження за даною підгрупою хворих.

Слід зауважити, що ефективність терапії в підгрупі з диспластичними ураженнями І ступеня тяжкості була майже в 1,6 разу вище, ніж у пацієток із ЕДШМ ІІ ступеня. У 1 (4%) жінки підгрупи ІА, не зважаючи на проведене лікування, спостерігався перехід легкої дисплазії у категорію помірної, в той час як перехід помірної дисплазії в

тяжке ураження епітелію ШМ відбулося також в 1 (4%) випадку. В той же час, при наявності ЕДШМ II ступеня тяжкості ми спостерігали у частки жінок – 3 (12 %) – перехід помірної форми диспластичного ураження в категорію слабкого. Привертає увагу достатньо висока частка випадків, резистентних до загальноприйнятого лікування. Так, негативний ефект лікування за даними морфологічного дослідження спостерігався у 24% жінок з ЕДШМ I ступеня тяжкості та у 44% пацієнтки з дисплазією шийки матки II ступеня тяжкості.

Отже, нами не знайдено вірогідної залежності позитивних результатів лікування диспластичних уражень епітелію ШМ, асоційованих з ВПЛ-інфекцією, від наявності того чи іншого ступеня тяжкості ДШМ, а елімінація ВПЛ, що відбулася внаслідок лікування, як показано вище, у значної кількості жінок (96%) не корелювала з клінічними наслідками терапії ЕДШМ.

З огляду на вищезазначене для визначення імовірних молекулярних механізмів позитивного ефекту запропонованого лікування значний інтерес представляв аналіз динаміки показників ПГХ-маркерів проліферативних каскадів у епітелії шийки матки жінок з ЕДШМ I і II ступеня тяжкості, що також відмічають дослідники у сучасній літературі [172, 187].

Як свідчать отримані нами результати, позитивний лікувальний вплив можна пов'язати з вірогідним ($p < 0,05$) зниженням частки хворих з позитивною імуногістохімічною реакцією до інтегрованого індексу проліферативної активності Ki-67, зокрема, у хворих із легкою ЕДШМ, але такої тенденції не знайдено стосовно жінок з помірною ЕДШМ, де динаміка виявлення Ki-67 позитивних жінок майже не змінилася ($p > 0,05$).

Більш істотні зміни у результаті лікування відбулися в динаміці виявлення позитивної експресії ER і PR. Так, як свідчить отримані

ЕДШМ на фоні ВПЛ – «регресивного» і «прогресивного», що за даними літератури є найбільш інформативним [187].

Слід зауважити, що консервативна терапія, як свідчать отримані дані, за виключенням гормонозалежних шляхів проліферації (ER, PR), суттєво не впливала на інші генетично детерміновані промотори проліферації (Ki-67, p63, p16^{INK4a} і VEGF). Але суттєвим є той факт, що серед вилікуваних хворих, у яких диспластичні ураження епітелію шийки матки на фоні ВПЛ після лікування за даними морфологічного дослідження біоптату шийки матки були не виявлені, в переважній більшості були випадки (92-96%) наявності у жінок так званого «регресивного» імунотипу. В той же час, у жінок з «прогресивним» імунотипом відсоток вилікуваних пацієнок був незначним – від 4 до 8%, в залежності від рівня експресії окремих ПГХ-маркерів протоонкогенів проліферативних каскадів.

Отже, наша думка щодо оцінки результатів удосконаленого нами алгоритму на підставі визначення імунотипу епітелію шийки матки у жінок з ЕДШМ на фоні ВПЛ була підтверджена клінічними результатами лікування, при цьому точність прогнозу позитивного результату лікування при «регресивному» імунотипі склала, з поправкою на помилково хибні результати, 96%, а точність прогнозу негативного результату при «прогресивному» імунотипі становила 92%.

Отримані результати дозволяють вважати, що визначені нами типи імунотипу відображають, з одного боку, агресивність ВПЛ-інфекції, а з другого – спроможність організму жінок з ЕДШМ на тлі ВПЛ-інфекції до спонтанної або медикаментозної її регресії і одужання.

Можливо також припустити, що «прогресивний» статус імунотипу притаманний персистенції ВПЛ-інфекції з інтеграцією ДНК

(Ki-67, p63, p16^{INK4a} і VEGF). Але суттєвим є той факт, що серед вилікуваних хворих, у яких диспластичні ураження шийки матки на фоні ВПЛ та Бі після лікування за даними морфологічного дослідження біоптату шийки матки були не виявлені, у переважній більшості були випадки (88-92%) наявності у жінок, так званого, «регресивного» імунофенотипу. В той же час, у жінок з «прогресивним» імунофенотипом відсоток вилікуваних жінок був незначним – від 4% до 8%, в залежності від рівня експресії окремих ІГХ-маркерів протоонкогенів проліферативних каскадів.

Отже, оцінка результатів удосконаленого нами алгоритму залежить від ефективності попереднього протизапального лікування Бі у жінок із ВПЛ, що найбільш наглядно продемонстровано при оцінці показників імунного статусу. Це дозволяє рекомендувати удосконалений нами алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено дані і нове вирішення наукового завдання сучасної гінекології – підвищення ефективності діагностики та лікування епітеліальної дисплазії шийки матки у жінок із папіломавірусною та бактеріальною інфекцією на основі вивчення нових аспектів патогенезу та удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані аналізу сучасного стану проблеми діагностики та лікування дисплазії епітелію шийки матки свідчать про недостатню ефективність різних методів лікування епітеліальної дисплазії шийки матки у жінок із папіломавірусною та бактеріальною інфекцією, що призводить до підвищеного ризику малігнізації.

2. Результати проведених епідеміологічних досліджень свідчать, що найбільш високі ризики зареєстровані у жінок, інфікованих 31 генотипом вірусу папіломи людини – 14,3% (95% ДІ від 9,1 до 19,4%) та 33 – 14,5% (95% ДІ від 7,9 до 21,1%).

3. У жінок із вірусом папіломи людини у віці від 18 до 25 років у 48% мали місце асоціації генотипів, з яких два генотипи – у 23%, три – у 14%, чотири та більше – у 11% пацієнток. У жінок у віці 45-54 років частота асоціацій генотипів становила 33%.

4. Малими кольпоскопічними ознаками вірусу папіломи людини були прості лейкоплакії (33%) та слабо виражені поля і папілярна зона дисплазії (67%). Вираженими кольпоскопічними ознаками були проліферуюча лейкоплакія (26%), передпухлинна зона трансформації (43%), поєднання полів і папілярної зони дисплазії (31%). У 42% пацієнток у різних комбінаціях з передраковими процесами шийки матки зустрічалися доброякісні зміни: ектопія циліндричного епітелію, незавершена доброякісна зона трансформації та субепітеліальний ендометріоз.

5. Провідними цитологічними проявами вірусу папіломи людини визначено дискератоз клітин (51,9%), койлоцитоз (76,0%), гіперкератоз (11,0%). Частота кореляції результатів цитологічного виявлення ознак вірусу папіломи людини складала 74%.

6. За результатами цитологічного і морфологічного дослідження через місяць після використання удосконаленого нами алгоритму повне одужання мало місце у 72% жінок зі слабкою та у 44% – з помірною епітеліальною дисплазією шийки матки на тлі повного відновлення багат шарового епітелію шийки матки, а також відсутності койлоцитозу, акантозу, гігантських ядер та епітеліоцитів з декількома ядрами. Протягом 12 місяців випадків рецидивів не зареєстровано.

7. При оцінці результатів удосконаленого нами алгоритму встановлено, що точність прогнозу позитивного результату лікування при «регресивному» імунофенотипі складає 96%, а точність прогнозу негативного результату при «прогресивному» імунофенотипі – 92%. Визначення типів імунофенотипу відображає агресивність вірусу папіломи людини та спроможність організму жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки на тлі вірусу папіломи людини до регресії та одужанні при використанні удосконаленого нами алгоритму.

8. Ефективність удосконаленого нами алгоритму у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки щодо вірусу папіломи людини та бактеріальної інфекції становила 40%. Серед вилікуваних хворих у 88-92% мав місце «регресивний» імунофенотип, а серед жінок із «прогресивним» імунофенотипом ефективність лікування складала від 4 до 8% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Алгоритм лікувально-профілактичних заходів

в у жінок із епітеліальною дисплазією шийки матки на фоні вірусу папіломи людини та бактеріальної інфекції включає наступні моменти:

1) комплексне обстеження, при наявності інфекції – санація до отримання клініко-лабораторного одужання: інозин пранобекс в дозі 50 мг на 1 кг маси тіла на добу за запропонованою нами схемою трьох курсів лікування (75 днів) з інтервалом 20 днів; 1 курс триває 25 днів;

2) радіохірургічне видалення патологічного вогнища;

3) реабілітація в післяопераційному періоді, спостереження впродовж року з проведенням кольпоскопічної та цитологічної оцінки ефективності лікування один раз на три місяці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абакарова ПР, Прилепская ВН. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017;5:4–9.

2. Абдуллаев РЯ, Сибиханкулов АХ, Дудник ТА. Возможности трансвагинальной эхографии в оценке состояния наружного зева у женщин репродуктивного возраста. Променева діагностика, променева терапія. 2014;1–2:103–4.

3. Адамов ММ. Влияние перенесенной патологии шейки матки на тактику вспомогательных репродуктивных технологий. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(кн. 6, ч. 1):90–5.

4. Адамчук НВ. Порівняльні аспекти використання гормональної контрацепції у молодих жінок з ектопією шийки матки, які не народжували. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(кн. 6, ч. 1):96–9.

5. Адамян ЛВ, Исраилова АХ, Козаченко АВ, Темишева ЯА, Оламова АО. Ножевая конизация шейки матки – как основной метод лечения тяжелой интраэпителиальной дисплазии. Проблемы репродукции : материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине. 2012;207–8.

6. Алиева ШЭ, Гасанов АБ., Ахундова НЭ. Роль онкомаркеров в диагностике предраковых патологий шейки матки у женщин группы высокого риска в репродуктивный период. Здоровье женщины. 2017;1(117):162–4.

7. Аминова ИП. Рецидивирующая дисплазия шейки матки: факторы риска, коррекция лечебной тактики, реабилитация. Рос. вестник акушера-гинеколога: научно-практический журнал. 2017;17(6):67–72.

8. Андосова ЛД, Контрщикова КН, Качалина ОВ, Белов АВ, Гонова ЕС, Куделькина СЮ. Характеристика биоценозов урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;1:51–3.

9. Андосова ЛД, Качалина ОВ, Контрщикова КН. Количественный подход в диагностике папилломавирусной инфекции у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. Медицинский альманах. 2013;2:172–4.

10. Антонюк МІ. Особливості клініки, діагностики та лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій шийки матки, ускладнених цервіцитами [автореферат]. Вінниця: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, 2012. 18 с.

11. Ашрафян ЛА. Результаты консервативной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I-II степени (CIN I-II). Акушерство и гинекология : научно-практ. журнал. 2015;12:103–9.

12. Байрамова ГР. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике? Акушерство и гинекология : научно-практ. журнал. 2016;7:17–21.

13. Баранов ШБ, Аминова ИП, Посисеева ЛВ. Современные технологии в комплексном лечении преинвазивных заболеваний шейки матки. Акушерство и гинекология: научно-практ. журнал. 2015;3:62–6.

14. Белокриницкая ТЕ. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Акушерство и гинекология : научно-практ. журнал. 2016;4:86–93.

15. Бенюк ВО, Ластовецька ЛД, Щерба ОА. Корекція біотопу піхви в жінок репродуктивного віку з генітальним герпесом. Репродуктивна ендокринологія. 2015;2(22):40–6.

16. Бисага НЮ. Особливості вагінального біотопу у вагітних із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі. Проблеми клінічної педіатрії. 2014;3(25):27–33.

17. Бисага НЮ. Акушерські та перинатальні аспекти доброякісної патології шийки матки. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2015;1(51):178–82.

18. Бондаренко ГМ, Никитенко НМ, Щербакова ЮГ. Оптимізація терапії профілактики кандидозного вульвовагинита. Репродуктивна ендокринологія. 2014;6(20):50–5.

19. Боровкова ИВ, Ионова ЕВ, Качалина ОВ, Першин ДВ, Игнатъев АА. Инфракрасная спектрометрия в ранней дифференциальной диагностике доброкачественных и неопластических заболеваний шейки матки. Медицинский альманах. 2013;6:64–6.

20. Боровкова ИВ, Ионова ЕВ, Качалина ОВ, Першин ДВ, Игнатъев АА. Инфракрасная спектрометрия в диагностике заболеваний шейки матки. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2014;8(3):40–2.

21. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ОІ. Лейоміома матки (Частина 1). Мистецтво лікування. 2012;2–3:47–52.

22. Вдовиченко ЮП, Гопчук ЕН. Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии. Здоровье женщины. 2012;4:102–8.

23. Воробйова ЛІ, Жилка НЯ, Зайкова ТВ. Проблеми патології шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури. Вісник соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України. 2012;2:14–6.

24. Гецько НВ. Профілактика дисплазій шийки матки у вагітних-носіюк вірусу папіломи людини високого онкогенного потенціалу [автореферат]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. 2013. 20 с.

25. Гойда НГ, Моїсеєнко РО, Майструк ГП. Основні досягнення виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» за 2005–2015 рр. Здоровье женщины. 2016;4:14–6.

26. Годлевська НА, Старовер АВ. Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протекфлазід® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини. Здоровье женщины. 2017;2(118):55–60.

27. Давыдов АИ, Оруджова ЭА. Клиническая оценка деструктивных методов лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии : научно-практ. журнал. 2014;13(6):65–9.

28. Демчева ЛІ. Оптимізація диференційної діагностики та лікування неопластичних захворювань шийки матки шляхом дослідження функціонального стану антигенпрезентуючих клітин на тлі генітальної папіломавірусної інфекції [автореферат]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. 2014. 20 с.

29. Домиров ММ. Радиоволновая технология в лечении патологии шейки матки: пособие для врачей. М., 2010. 70 с.

30. Друх ВМ, Кузнецов ИН, Андрианова ЕА, Барановский ПМ. Исследование безопасности применения препарата цервикон-Дим у пациенток с диагнозом CIN 1–2. Современные проблемы науки и образования. 2015;6:15–8.

31. Єгоров ОО. Використання радіохірургічної ампутації шийки матки в якості органозберігаючого лікування передраку і початкових стадій раку шийки матки. Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(2):70–1.

32. Елисеева ДД, Засыпкина СВ, Микаилова ГА, Качалина ОВ, Кузнецова ИА, Шахова НМ. Анализ выявляемых патологических состо-

яний шейки матки в Нижегородской области: проблемы и пути их решения. Медицинский альманах. 2013;6:32–5.

33. Ершов ВА. Значение белков L1 вируса папилломы человека и NUMA1 в прогнозе цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска. Акушерство и гинекология: научно-практ. журнал. 2017;11:63–8.

34. Жилка НЯ, Зайкова ТВ. Епідеміологія раку шийки матки в Україні. Україна. Здоров'я нації. 2012;4:40–7.

35. Жук СІ, Таран ОА, Лобастова ТВ. Особливості перебігу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії в асоціації з бактеріальним вагінозом. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2014;1/2(33/34):156–9.

36. Зардиашвили МД. Молекулярные маркеры цервиковагинальной жидкости: новое в диагностике и прогнозировании заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Акушерство и гинекология : научно-практ. журнал. 2016;1:16–21.

37. Захарцева ЛМ, Пекур ЕА. Частота экспрессии белка p16INK4a и наличие вируса папилломы человека при дисплазии шейки матки. Онкология. 2017;1(1):9–13.

38. Зіненко ТО. Тактика лікування рецидивуючих фонівих захворювань шийки матки у жінок, які не народжували [автореферат]. – Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. 2014. 19 с.

39. Игонина ЕВ. Роль эффективной терапии патологии шейки матки в профилактике невинашивания беременности. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(кн. 5, ч. 2): 223–7.

40. Илларионова НА, Оноприенко ОВ, Кузнецов СС, Ермолаева АМ, Качалина ОВ, Гребёнкина ЕВ, Зиновьев СВ. Предоперационная

химиолучевая терапия рака шейки матки с включением тегафура (предварительные данные). Медицинский альманах. 2012;4:34–5.

41. Каминский ВВ, Шалько МН, Гриневич АИ. Сравнительная эффективность и безопасность суппозиторий и капель Протефлазид у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией. Український медичний часопис. 2015;24 (108):48–51.

42. Карнаухов ВН. Дифференциальная диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести на основании количественной оценки экспрессии противоонкогенных микро-РНК. Акушерство и гинекология : научно-практ. журнал. 2017;3:82–8.

43. Каткова Н.Ю, Кабатин НА, Качалина ОВ. Особенности различных форм папилломавирусной инфекции во время беременности и факторы риска ее вертикальной передачи. Медицинский альманах. 2014;5(35):40–5.

44. Каткова НЮ, Кабатин НА, Качалина ОВ. Внутриутробное инфицирование при папилломавирусной инфекции у беременных. Акушерство, гинекология, репродукция. 2015;9(1):39–44.

45. Качалина ОВ, Качалина ТС, Каткова НЮ, Елисеева ДД, Михайлова ГА, Засыпкина СВ, Михайлова ЕМ, и др. Анализ адекватности диагностики цервикальной патологии в Нижегородской области. Пути решения проблемы. Акушерство и гинекология. 2014;4:62–7.

46. Качалина ОВ, Андосова ЛД, Елисеева ДД, Засыпкина СВ, Михайлова ГА. Определение онкобелка Е7 вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов при цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2012;3:27–32.

47. Качалина ОВ, Андосова ЛД, Елисеева ДД, Засыпкина СВ, Михайлова ГА. Современные подходы к диагностике и лечению ВПЧ-

ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Уральский медицинский журнал «Гинекология». 2013;4(109):41–5.

48. Качалина ОВ, Елисеева ДД, Кузнецова ИА, Зиновьева МС, Юнусова КЭ, Першин ДВ, Пак СВ, и др. Экспериментальная оценка оптимизации оптической когерентной томографии с помощью контроля степени сжатия исследуемой ткани при диагностике патологии шейки матки. Медицинский Альманах. 2014;5(35):81–8.

49. Качалина ОВ. Выбор рациональной тактики ведения пациенток при ВПЧ-ассоциированном цервиците в репродуктивном возрасте. Медицинский альманах. 2012;5:71–3.

50. Качалина О.В, Симоновская ХЮ. Тихая бестия. Если на стороне вирусов выступает естественный отбор, что может противопоставить им человечество. Staus Praesens. 2014;3(20):80–6.

51. Качалина ОВ, Качалина ТС, Шахова НМ, Елисеева ДД, Микаилова ГА. Эффективность применения препарата "Эпиген Интим" в сочетании с методом радиоволновой хирургии для лечения преинвазивных неоплазий шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2014;10:91–4.

52. Качалина ОВ, Андосова ЛД, Елисеева ДД, Засыпкина СВ, Микаилова ГА. Роль определения онкобелка E7 16 и 18 типов вируса папилломы человека в комплексной диагностике цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста. Лечение и профилактика. 2013;2(6):26–31.

53. Качалина ТС, Шахова НМ, Качалина ОВ, Елисеева ДД. Хронический цервицит и ВПЧ-инфекция в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012;6(4):6–11.

54. Качалина ТС, Шахова НМ, Качалина ОВ, Андосова ЛД, Елисеева ДД, Сумина ТВ, Михайлова ЕМ. ВПЧ-ассоциированный цервицит

в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии. Вестник РУДН. 2012;5:204–11.

55. Качалина ТС, Шахова НМ, Качалина ОВ, Гребенкина ЕВ, Гамаюнов СВ, Елисеева ДД, Микаилова ГА. Новые возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных преинвазивных неоплазий в репродуктивном возрасте. Акушерство и гинекология. 2013;11:48–52.

56. Кіндратів ЕО. Особливості локального імунітету шийки матки при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії, асоційованої з папіломавірусною інфекцією у жінок із розладами репродуктивної функції. Буковинський медичний вісник. 2015;19(3):58–61.

57. Кіндратів ЕО. Вірус папіломи людини і канцерогенез шийки матки. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2015;1:7–12.

58. Кіндратів ЕО. Оцінка експресії маркера клітинної адгезії при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії в залежності від виду безпліддя. Морфологія. 2017;11(1):25–32.

59. Клинышкова Т, Буян М., Самосудова И. Хронический цервицит и папилломавирусная инфекция. Врач : научно-практ. и публицист. журнал. 2016;8:39–42.

60. Коган ЕА, Файзулина НМ, Исраилова АХ, Козаченко АВ, Демура ТА, Темишева ЯА, Екимов АН, и др. Мониторинг больных, перенесших операцию конизации шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты проблемы). Научно-практ. журнал «Акушерство и гинекология». 2012;1:70–4.

61. Коган ЕА. Эффективность диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с использованием комплекса методов: жидкостной цитологии, двойного иммуноокрашивания P16 / KI67 и тестирования вируса папилломы человека. Акушерство и гинекология : научно-практ. журнал. 2014;7:43–7.

62. Коган ЕА. Ранняя диагностика ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки у женщин до 30 лет и старше. *Акушерство и гинекология : научно-практ. журнал.* 2015;9:62–7.

63. Колесник ГВ. Шляхи підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій при поєднаній патології матки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2015;24 (кн. 6, ч. 1):190–4.

64. Кондратюк ВК, Горбань НЄ, Дзись НП, Нарольська АІ. Лікування дисплазій епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки в жінок репродуктивного віку. *Репродуктивна ендокринологія.* 2017;5(37):53–7.

65. Кондратюк ВК, Нікітіна ІМ, Кондратюк КО, Дзюба ГА. Гіперпроліферативний синдром в гінекології та ожиріння. *Репродуктивна ендокринологія.* 2016;6:59–62.

66. Король ТМ, Гаврилюк АО, Шабала ЮО. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN, дисплазія шийки матки), патогенетичні механізми розвитку, сучасні методи діагностики та лікування. *Вісник морфології.* 2016;22(2):415–7.

67. Костіков ВВ. Тактика ведення жінок з патологією шийки матки на фоні клімактеричного синдрому [автореферат]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. 2013. 18 с.

68. Кошмеринська АМ. Сучасне медикаментозне лікування запальних захворювань статевих шляхів, спричинених мікст-інфекцією. *Ліки України.* 2014;1(18):45–8.

69. Крук ОЮ. Диференційований підхід до лікування дисплазій шийки матки у жінок раннього репродуктивного віку [автореферат]. Київ: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, 2014. 20 с.

70. Крутікова ЕІ, Громова АМ. Кількісне папіломавірусне навантаження слизової оболонки шийки матки при цервікальній інтраепіте-

ліальній неоплазії як критерій ефективності комплексної передопераційної терапії. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017:151–5.

71. Кузнецова ИА, Шахова НМ, Андосова ЛД, Карабут МБ, Юнусова ЕЭ, Качалина ОВ. Новый подход к наблюдению пациенток с изменениями слизистой оболочки шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013;3–4:81–5.

72. Леваков СА. Комплексный подход к лечению пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки в репродуктивном возрасте. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии : научно-практический журнал. 2015;14(3):17–21.

73. Лещева ТВ, Зіненко ТА. Вплив різних методів контрацепції на стан шийки матки у жінок, що не народжують. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(кн. 5, ч. 1):197–200.

74. Лісяна ТО, Пономарьова ІГ, Кондратюк ВК, Коблош НД, Качалап ОМ, Матяшова ОІ. Показники мікроекології статевих шляхів у хворих з папіломавірусною інфекцією. Annals of Mechnikov Institute. 2015;2:100–4.

75. Мальцева ЛИ. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированного хронического цервита у женщин. Акушерство и гинекология: научно-практический журнал. 201;6:127–34.

76. Манжура ЕП. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации. Здоровье женщины. 2016;5(111):19–25.

77. Меньшиков ВН. Микробиологические и вирусологические методы исследования. М.: Медицина, 2018. 367 с.

78. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень при виконанні дисертаційних робіт. Клінічна медицина. 2017;11(9):8–12.

79. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследования в клинической медицине. М.: Медицина, 2017. 375 с.

80. Назарова НМ. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Акушерство и гинекология : научно-практ. журнал. 2016;2:92–8.

81. Настродіна НМ. Особливості перебігу передпухлинних та пухлинних процесів шийки матки у вагітних. Ліки України. 2014;2(19):15–7.

82. Орехова ЕК, Хачатурян АР. Современные возможности диагностики папилломавирусной инфекции: обзор мировых исследований. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;LXIII(3):82–9.

83. Осипова ЛС, Суханова АА, Соколова ЕИ. Взгляд на проблему цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекции в гинекологии и возможные пути решения. Репродуктивна ендокринологія. 2017;№2(34):32–9.

84. Подольский ВВ, Вовк ИБ, Корнацкая АГ. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине. Здоровье женщины. 2012;4:121–6.

85. Прилепская ВН. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: новое в диагностике. Акушерство и гинекология : научно-практ. журнал. 2015;9:20–6.

86. Протасова АЭ, Дзюбий ТИ, Раскин ГА, Тапильская НИ, Зазерская ИЕ, Хаджиева ЭД. Дисплазия шейки матки – этиопатогенез, диагностика, оптимальная тактика лечения: Учебное пособие. 2014. 22 с.

87. Протасова АЭ, Беженарь ВФ, Антонова АЛ, Дзюбий ТИ, Цыпурдеева АА. Диагностика и выбор тактики ведения больных с диспластическими изменениями плоского эпителия шейки матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;LXII(1):55–63.

88. Прилепская ВН, Сухих ГТ. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.

89. Роговская СИ. Комплексная терапия шейки матки с применением препаратов депантол и лавомакс. Акушерство и гинекология. 2014;10:95–100.

90. Романчук ТБ. Диференційований підхід до використання гормональної контрацепції у молодих жінок з ектопією шийки матки, які не народжували [автореферат]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. 2015. 19 с.

91. Рыкова ОВ, Богомаз ТП. Цитологическое заключение в соответствии с терминологической системой The Bethesda system 2014 года: что нового? Здоровье женщины. 2017;1(117):132–6.

92. Соколова ЕИ. Роль нереализованной репродуктивной функции в генезе рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(кн. 5, ч. 1):332–5.

93. Суханова АА, Соколова КІ, Коноплянко В.В. Комплексне лікування дисплазій епітелію шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. Здоровье женщины. 2012;8(74):178–82.

94. Суханова АА, Соколова КІ. Сучасні методи лікування патологічних процесів шийки матки у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20 (кн. 4, ч. 4):248–54.

95. Суханова АА, Соколова ЄІ. Порівняльна характеристика локальних деструктивних методів лікування передракової патології шийки матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:98–103..

96. Таран ОА. Популяційний аналіз факторів ризику виникнення інтраепітеліальної неоплазії. Вісник Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. 2016;20(2):443–7.

97. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. Здоровье женщины. 2013;7:51–7.

98. Туманский ВА, Пирогова ЗА. Особенности иммуногистохимической экспрессии Ki-67, p16INK4a, HPV16 в цервикальной интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки. Патологія. 2017;14(2): 202–8.

99. Тюева НВ, Дубініна ВГ, Лук'янчук ОВ. Алгоритм індивідуального планування поєднаної променевої терапії у хворих на місцево-розповсюджений рак шийки матки : Метод. рекомендації. Київ, 2014. 17 с.

100. Ульрих ЕА, Вербитская ЕА, Урманчеева АФ, Новик ВИ, Микая НА, Кутушева ГФ, Берлев ИВ. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия в сочетании с беременностью: диагностика, ведение, исходы. Вопросы онкологии. 2014;60(3):263–6.

101. Умаханова ММ, Дуванский РА, Торчинов АМ. Эффективность лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки методом радиоволновой хирургии. Широкополосная радиоволновая хирургия в акушерстве и гинекологии: сб. статей. Екатеринбург, 2012. с. 72–3.

102. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ. Захворюваність та смертність від злоякісних новоутворень. Стан онкологічної допомоги населенню. Рак в Україні, 2013–2014 : Бюлетень Національного канцер-реєстру України. 2015;16:1–6.

103. Хансон КП, Имянитов ЕН. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки. Практическая онкология. 2012;3(3):145–55.

104. Чечуга СБ. Досвід застосування транексамової кислоти в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоровье женщины. 2015;1(97): 96–120.

105. Ша Ш, Сидорова ИС, Унанян АЛ. Клинико-анамнестическая характеристика больных с доброкачественными и предраковыми процессами шейки при сочетанной патологии матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012;6(1):23–6.

106. Штул ІА. Діагностика, профілактика та лікування фонових захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку, що мешкають в умовах природного йододефіциту [автореферат]. Львів: Національний медичний університет імені Д. Галицького. 2013. 19 с.

107. Agramunt S. High-grade squamous intraepithelial lesion could be managed conservatively in women up to 25 years: results from a retrospective cohort study / S. Agramunt, M.A. Checa, M. González-Comadrán et al. // *J Low Genit Tract Dis*. 2013. № 17(4). P. 459–462.

108. Albero G, Barrionuevo-Rosas L, Bosch FX. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. ICO HPV Information Centre, 2016:245–55.

109. Al-Halal H, Kezouh A, Abenhaim HA. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:245–50.

110. Ali H, McManus H, O'Connor CC. Human papillomavirus vaccination and genital warts in young Indigenous Australians: national sentinel surveillance data. *Med J Aust*. 2017;206:204–9.

111. Alvarez RD, Conner MG, Weiss H. The efficacy of 9-cisretinoic acid (aliretinoin) as a chemopreventive agent for cervical dysplasia: results of a randomized double-blind clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;12:114–9.

112. American Society of Cytopathology: Cytopathology education and resources. <http://www.cytopathology.org/cytopathology-education-2> (accessed December 18, 2014).

113. American Society of Clinical Oncology. Cervical cancer: statistics. Cancer.net. <http://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/statistics>. Published July 2017. Accessed April 14, 2018.

114. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2012;337:1284.

115. Arbyn M, Rebolj M, de Kok IM. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2012;45(15):2671–8.

116. Bleecker E, Koehler E, Smith J, Budwit D, Rahangdale L. Outcomes after management of young women with cervical intraepithelial neoplasia 2 with a 6-month observation protocol. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18:46–9.

117. Bosch XF, Broker TR, David F. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2018;31:1–31.

118. Brentnall AR, Vasiljević N, Scibior-Bentkowska D. A DNA methylation classifier of cervical precancer based on human papillomavirus and human genes. *Int J Cancer*. 2014;135:1425–32.

119. Brisson M, Bénard É, Drolet M. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*. 2016;1:8–17.

120. Brotherton JM, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Research*. 2015;1:59–72.

121. Brotherton JML, Tabrizi SN, Phillips S. Looking beyond human

papillomavirus (HPV) genotype 16 and 18: defining HPV genotype distribution in cervical cancers in Australia prior to vaccination. *Int J Cancer*. 2017;141:1576–84.

122. Brotherton JM, Gertig DM, May C, Chappell G, Saville M. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *Med J Aust*. 2016;204:184.

123. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4:453–63.

124. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2012;370(9601):1764–72.

125. Burger EA, Kim JJ, Sy S, Castle PE. Age of acquiring causal human papillomavirus (HPV) infections: leveraging simulation models to explore the natural history of HPV-induced cervical cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;65:893–9.

126. Bysaha NYu. Specific features of cytological and colposcopic pattern in pregnant women with benign cervix uteri pathology in anamnesis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2016;LXIX(2, cz. II):219–23.

127. Canfell K. Cervical screening in HPV-vaccinated populations. *Climacteric*. 2018;21:227–34.

128. Canfell K, Caruana M, Gebski M, V. et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Medicine*. 2017;14:e1002388.

129. Castanon A, Landy R, Pesola F, Windridge P, Sasieni P. Prediction of cervical cancer incidence in England, UK, up to 2040, under four scenarios: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2018;3:34–43.

130. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol.* 2012;113:18–25.

131. Coldman AJ, Gondara L, Smith LW. Disease detection and resource use in the safety and control arms of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial. *Br J Cancer.* 2016;115(12):1487–94.

132. Comprehensive cervical cancer control. WHO. A guide to essential practice. Second ed. 2014:12–4.

133. Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2013;17(5):1–27.

134. Coppolillo EF, Ruda DE, Vega HM, et al. Highgrade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92:293–337.

135. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry.* 3rd ed. New York: Ch. Livingstone, 2010. 941 p.

136. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, et al. LAST Project Work Groups: The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1266–97.

137. Dijkstra M, van Zummeren M, Rozendaal L. G. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ.* 2016;355:4924.

138. Discacciati MG, da Silva ID, Villa LL, et al. Prognostic value of DNA and mRNA e6/e7 of human papillomavirus in the evolution of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Biomark Insights.* 2014;9:15–22.

139. Discacciati MG, de Souza CA, d'Otavianno MG. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;155:204–8.

140. Donà MG, Vocaturo A, Giuliani M. p16/Ki-67 dual staining in cervico-vaginal cytology: correlation with histology, Human Papillomavirus detection and genotyping in women undergoing colposcopy. *Gynecologic Oncology.* 2012;126(2):198–202.

141. Ikenberg H, Bergeron Ch. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;1059(20):1550–7.

142. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;191:105–13.

143. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;20:269–74.

144. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2012;34:1077–87.

145. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):519–27.

146. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013;11:227.

147. Godoy A, Bazzo K, Pasqualotto F. HPV pathogenesis and biomarkers of viral progression and cervical cancer: A literature review. *World Journ of Biology and Biological Sc.* 2014;2(1):26–33.

148. Godoy A, Mandelli J, Oliveira FH, et al. E. p16INK4 expression in precursor lesions of squamous cell cervical cancer related to the presence of HPV-DNA. *Braz J Med and Biol Res.* 2012;41:583–8.

149. Guedes AC, Brenna SM, Coelho SA, Martinez EZ, Syrjänen KJ, Zeferino LC. p16(INK4a) Expression does not predict the outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;17:1099–103.

150. Guedes AC, Zeferino LC, Syrjänen KJ, Brenna SM. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res* 2012;30:2319–23.

151. Gupta K, Alam K, Maheshwari V, et al. Apoptotic Index and Mib-1 Antibody Expression in Premalignant and Malignant Lesions of Uterine Cervix. *Gynecology & Obstetrics.* 2013;3:117–22.

152. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2013;327:557–60.

153. Hillemanns P, Garcia F, Petry KU. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:465.

154. Ho GY, Einstein MH, Romney SL, et al. Albert Einstein Cervix Dysplasia Clinical Consortium. Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2: managed by watchful waiting. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;15:268–75.

155. Hosaka M, Fujita H, Hanley SJ. Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women. *Int J Cancer.* 2013;132:327–34.

156. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):178–82.

157. Jeronimo J, Castle PE, Temin S. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol.* 2016;3(5):635–57.

158. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ.* 2012;331:1183–5.

159. Kärnberg C, Brännström M, Strander B, et al. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92:692–729.

160. Kitchener HC, Denton K, Soldan K, Crosbie EJ. Developing role of HPV in cervical cancer prevention. *BMJ.* 2013;347:4781–9.

161. Kottaridi C, Kyrgiou M, Pouliakis A, et al. Quantitative Measurement of L1 Human Papillomavirus Type 16 Methylation for the Prediction of Preinvasive and Invasive Cervical Disease. *J Infect Dis.* 2017;215:764–71.

162. Kruse A, Baak JP, Janssen EA, et al. J. Ki67 predicts progression in early CIN: validation of a multivariate progression-risk model. *Cell Oncol.* 2014;26:13–20.

163. Kruse AJ, Skaland I, Janssen EA, et al. Quantitative molecular parameters to identify low-risk and high-risk early CIN lesions: role of markers of proliferative activity and differentiation and Rb availability. *Int J Gynecol Pathol.* 2014;23:100–9.

164. Kurtycz DF, Staats P, Chute D, Russell D, Pavelec D, Monaco SE, Friedlander MA, et al. Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2): Bethesda System 2014. *Am Soc Cytopathol.* 2017;6:131–44.

165. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta – analysis. *BMJ.* 2014;349:6192.

166. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;367:489–98.

167. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:3633.

168. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD008478.pmid:26417855.

169. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD012847.pmid:29095502.

170. Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br J Cancer*. 2016;115:1140–6.

171. Layfield LJ, Pitman MB, DeMay RM, Shidham VB. Pancreatic obiliary tract cytology: journey toward “Bethesda” style guidelines from the Papanicolaou Society of Cytopathology. *Cytojournal*. 2014;11:18.

172. Lew J, Simms K, Smith M, Primary B. HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2017;2:96–107.

173. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128:927–35.

174. Loffredo D'Ottaviano MG, D'Ottaviano M, Discacciati MG, Andreoli MA. HPV 16 Is Related to the Progression of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2: A Case Series. *Obstet Gynecol Int.* 2013;328909.

175. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RL, Bentley JR. Regression and Progression Predictors of CIN2 in Women Younger Than 25 Years. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20:213–7.

176. Louvanto K, Franco EL, Ramanakumar AV. Biomarkers of Cervical Cancer Risk Study Team. Methylation of viral and host genes and severity of cervical lesions associated with human papillomavirus type 16. *Int J Cancer.* 2015;136:638–45.

177. Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar AV, Franco EL, Ferenczy A. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):474.

178. Luna J, Plata M, Gonzalez M. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS ONE.* 2013;8(12):83431.

179. Machalek DA, Garland S, Brotherton J, et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following implementation of vaccination. *J Infect Dis.* 2018;217:1590–1600.

180. Marko M, Snjeana T, Goran K. Ki-67 Quantitative Evaluation as a Marker of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Human Papillomavirus Infection. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;20(1):116–9.

181. Massad L, Einstein MH, Huh WK. S. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5):1–27.

182. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for

the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;121:829–46.

183. Matsumoto K, Oki A, Furuta R. Japan HPV And Cervical Cancer Study Group. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2012;128:2898–910.

184. Mayrand M. H. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer / M.H. Mayrand, E. Duarte-Franco, I. Rodrigues et al // *N Engl J Med.* 2012. № 357(16). P. 1579–1588.

185. McAllum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol.* 2012;205:478.

186. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2012;9:425–34.

187. Mirabello L, Schiffman M, Ghosh A, et al. Elevated methylation of HPV16 DNA is associated with the development of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2018;132:1412–22.

188. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865.

189. Miyamoto S, Hasegawa J, Morioka M, Hirota Y, Kushima M, Sekizawa A. The association between p16 and Ki-67 immunohistostaining and the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;134:45–8.

190. Mizushima T, Asai-Sato M, Akimoto K. Aberrant Expression of the Cell Polarity Regulator aPKC λ/ι is Associated With Disease Progression

in Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN): A Possible Marker for Predicting CIN Prognosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35:106–17.

191. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Moher D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PRISMA Group. *BMJ*. 2012;339:2535.

192. Monteiro DL, Trajano AJ, Russomano FB, Silva KS. Prognosis of intraepithelial cervical lesion during adolescence in up to two years of follow-up. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;23:230–6.

193. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2012;116:1373–80.

194. Moyer VA. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):852.

195. Munk AC, Qvestad IT, Gudlaugsson E. Consistent condom use increases spontaneous regression in high-risk non-HPV16 but not in HPV16 CIN2–3 lesions, a prospective population-based cohort study. *Infect Agent Cancer*. 2018;7:30.

196. Munk AC, Gudlaugsson E, Malpica A. Consistent condom use increases the regression rate of cervical intraepithelial neoplasia 2–3. *PLoS One*. 2012;7:45114.

197. Munk AC, Gudlaugsson E, Ovestad IT. Interaction of epithelial biomarkers, local immune response and condom use in cervical intraepithelial neoplasia 2–3 regression. *Gynecol Oncol*. 2012;127:489–94.

198. Munro A, Powell RGA, Cohen PA. Spontaneous regression of CIN2 in women aged 18–24 years: a retrospective study of a state-wide population in Western Australia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95:291–8.

199. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*.

2012;34(5):443–52.

200. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015;123:271–81.

201. Nogawa T, Hiura M, Tanaka H. Japan Gynecologic Oncology Group. Prospective evaluation of the Amplicor HPV test for predicting progression of cervical intraepithelial neoplasia 2. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:1347–53.

202. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health.* 2018;72:39.

203. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajdén M. A randomized controlled trial of human papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer.* 2012;10:111.

204. Ogilvie GS, Krajdén M, van Niekerk DJ. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial: the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer.* 201;107(12):1917–24.

205. Ogilvie GS, Krajdén M, van Niekerk D. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): complete round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer.* 2017;140(2):440–8.

206. Okadome M, Saito T, Tanaka H. Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). Potential impact of combined high- and low-risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:561–9.

207. Omori M, Hashi A, Nakazawa K. Estimation of prognoses for cervical intraepithelial neoplasia 2 by p16INK4a immunoexpression and high-risk HPV in situ hybridization signal types. *Am J Clin Pathol.* 2012;128:208–17.

208. Pedersen K, Burger EA, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: the value of stratifying guidelines. *Eur J Cancer*. 2018;91:68–75.

209. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecologic Oncology*. 2012;121:505–9.

210. Rahangdale L, Lippmann QK, Garcia K, Budwit D, Smith JS, van Le L. Topical 5-fluorouracil for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(314):1–8.

211. Ronco G, Dillner J, Elfström KM. International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2018;383(9916):524–32.

212. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;11(3):249–57.

213. Saslow D, Solomon D, Lawson HW. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147–72.

214. Sigurdsson K, Taddeo FJ, Benediktsdottir KR. HPV genotypes in CIN 2–3 lesions and cervical cancer: A populationbased study. *Int J Cancer*. 2012;121:2682–7.

215. Simms KT, Laprise JF, Smith MA. Cost-effectiveness of the next generation nonavalent human papillomavirus vaccine in the context of

primary human papillomavirus screening in Australia: a comparative modelling analysis. *Lancet Public Health*. 2016;1:66–75.

216. Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer*. 2016;139:2771–80.

217. Smith M, Canfell K. Impact of the Australian National Cervical Screening Program in women of different ages. *Med J Aust*. 2016;205:359–64.

218. Smith MA, Liu B, McIntyre P, Menzies R, Dey A, Canfell K. Fall in genital warts diagnoses in the general and Indigenous Australian population following a national HPV vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis*. 2015;211:91–9.

219. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012;206:1645–51.

220. Tota JE, Bentley J, Blake J. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med*. 2017;98:5–14.

221. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON*. 2016;21(2):320–5.

222. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2012;35:210–20.

223. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJ, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol*. 2013;178:1161–9.

224. Wang SM, Colombara D, Shi JF, et al. Six-year regression and progression of cervical lesions of different human papillomavirus viral loads

in varied histological diagnoses. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:716–23.

225. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1465–71.

226. Whop LJ, Garvey G, Baade P. The first comprehensive report on Indigenous Australian women's inequalities in cervical screening: a retrospective registry cohort study in Queensland, Australia (2000–2011). *Cancer*. 2016;122:1560–9.

227. Wilkinson TM, Sykes PHH, Simcock B, Petrich S. Recurrence of high-grade cervical abnormalities following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(769):1–7.

228. World Health Organization, International Agency of Research on Cancer GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Geneva; 2012.

229. Yui Kwan Chow M, Danchin M, Willaby H, Pemberton S, Leask J. Parental attitudes, beliefs, behaviours and concerns towards childhood vaccinations in Australia: a national online survey. *Aust Fam Physician*. 2017;46:145–51.

230. Zhong P, Li J, Gu Y. P16 and Ki-67 expression improves the diagnostic accuracy of cervical lesions but not predict persistent high risk human papillomavirus infection with CIN1. *Int J Clinic and Experim Path*. 2015;8(3):2979–86.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Суханова АА, Соколова КІ. Сучасні методи лікування патологічних процесів шийки матки у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20(кн. 4, ч. 4):248–54.

2. Суханова АА, Соколова КІ, Коноплянко В.В. Комплексне лікування дисплазій епітелію шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. Здоровье женщины. 2012;8(74):178–82.

3. Осипова ЛС, Суханова АА, Соколова ЕИ. Взгляд на проблему цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекции в гинекологии и возможные пути решения. Репродуктивна ендокринологія. 2017;№2(34):32–9.

4. Соколова ЕИ. Роль нереализованной репродуктивной функции в генезе рецидивизирующих фоновых заболеваний шейки матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(кн. 5, ч. 1):332–5.

5. Суханова АА, Соколова ЄІ. Порівняльна характеристика локальних деструктивних методів лікування передракової патології шийки матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:98–103.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

6. Суханова АА, Гак ІА, Соколова ЕИ. Современный подход к комплексному лечению предраковой патологии шейки матки.

Медицинские аспекты здоровья женщины: Сборник рекомендаций. 2012:2–8.

7. Соколова К.І. Суучасні методи лікування патології шийки матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: «Поліграф плюс». 2012:389–94.

8. Осипова ЛС, Суханова АА, Соколова ЕИ. Новые возможности в комбинированной терапии папилломавирусной инфекции. Жіночий лікар. 2015;6(62):46–53.

9. Суханова АА, Сиротинская ГИ, Соколова ЕИ. Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины. Акушерство, гінекологія, генетика. 2016;2(2):12–22.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

10. Sukhanova A, Sokolova K. Prevalence monitoring results of HPV (Human Papilloma Virus) in Ukraine». 24th EBCOG EUROPEAN CONGRESS OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY. Torino, Italy, on May 19-21 2016. Torino, 2016. p. 98–101.

11. Соколова ЄІ. Локальні деструктивні методи лікування передракової патології шийки матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон). 2019;36:119.

Додаток Б**Відомості про апробацію результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (Київ, 25-27 вересня 2013 р.), тема «Прегравидарна підготовка жінок з патологією шийки матки» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (Київ, 24-26 вересня 2014 р.), тема «Епідеміологія ВПЛ інфекції в Україні» (доповідь);

- II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Патологія слизових оболонок у жінок. Нове в діагностиці, лікуванні, профілактиці» (Київ, 23 жовтня 2014 р.), тема «Особливості перебігу ВПЛ-асоційованих дисплазій епітелію шийки матки на сучасному етапі» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленуму ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (Київ, 24-26 вересня 2015 р.), тема «Передопераційна підготовка при лікуванні дисплазій епітелію шийки матки, асоційованих з ВПЛ» (доповідь);

- 24th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology (Torino, Italy, on May 19-21.2016), тема «Prevalence monitoring results of HPV (Human Papilloma Virus) in Ukrain» (доповідь, тези);

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від

науки до практики» (Яремче, 29-30 листопада 2018р.), тема «Оптимізація ведення реабілітаційного періоду після деструктивного лікування патологій шийки матки» (доповідь).

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон), тема «Локальні деструктивні методи лікування передракової патології шийки матки (доповідь, тези).