

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І.ПИРОГОВА**

ГОЛЮК НАТАЛІЯ ЯРОСЛАВІВНА

УДК 618.146-006-02:578.827.1]-085

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

14.01.01 - Акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця - 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Пирогова Віра Іванівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Дзись Наталія Петрівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №2;
- доктор медичних наук, професор **Суханова Ауріка Альбертівна**, Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології.

Захист дисертації відбудеться «29» травня 2018 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___» квітня 2018 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01,
доктор медичних наук, професор

С.Д.Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гормональні оральні контрацептиви – найбільш часто використовуваний в світі метод контрацепції і гормонотерапії. В Україні все більше жінок використовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК) як з метою планування сім'ї, так і в зв'язку з різною гінекологічною патологією (Ганжий І.Ю, 2007; Миرونюк Ю.М., 2008; Кондратюк В.К., Дзись Н.П., 2016; Жук С.І., 2017). У той же час незважаючи на впровадження протягом останніх років нових методів діагностики і лікування, одне з перших місць у структурі гінекологічної захворюваності займає патологія шийки матки (Воробйова Л.І., 2006; Запорожан В.М. і співавт., 2013; Татарчук Т.Ф. і співавт., 2013; Роговская С.И., 2016; Кондратюк В.К. і співавт., 2017). Характерними особливостями патології шийки є виникнення в будь-якому віці, тривалий перебіг, певна стадійність, схильність до рецидивування, при цьому розвиток патологічних процесів може бути зумовлений різноманітними чинниками – вірусною і бактеріальною інфекцією, порушеннями гормонального балансу, зміною біоценозу та локального імунітету статевих шляхів, травмами, розривами тощо (Прилепская В.Н., 2009; Потапов В.О. і співавт., 2013). Використання КОК як з контрацептивною, так і лікувальною метою серед широких верств жінок репродуктивного віку, зумовлює важливість продовження вивчення впливу гормональної контрацепції на частоту виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, оскільки у ряді досліджень було показано, що тривале застосування (протягом 5 і більше років) КОК призводить до збільшення ризику раку шийки матки (Madeleine M.M et al., 2001; Moodley J. et al., 2003; Hannaford P.C. et al., 2007). Залишається дискутабельним, чи пов'язано це з ізольованим впливом КОК або є наслідком впливу комплексу факторів, серед яких дисбіотичні процеси нижнього відділу генітального тракту папіломавірусне інфікування тощо (Morrison C і співавт., 2003; de Villiers E.M., 2003; Collins S. et al, 2010; Bright P.L. et al., 2011), водночас ряд досліджень заперечують кореляцію між застосуванням КОК і виникненням CIN (Berrington A. et al., 2002; Appleby P. et al., 2007; Green J. et al, 2010; Ghanem K.G. et al, 2011).

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

Зв'язок роботи з науковими програмами. Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Прогнозування порушень,

профілактика, лікування і реабілітація репродуктивного здоров'я жінок у різні вікові періоди в сучасних соціально-економічних умовах Львівщини» (№ держреєстрації 0106U012668 РН.20.00.0001.06, термін виконання 2006-2010) та «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і корекція виявлених порушень» (№ державної реєстрації 0111U000125, РН.20.00.0001.11, термін виконання 2011-2014). Дисертант є співвиконавцем НДР.

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

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження:

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

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

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

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

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

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

Предмет дослідження - комбінована оральна гормональна контрацепція, патологія шийки матки, морфологічні і кольпоцитологічні особливості шийки матки, мікробіота піхви, папіломавірусне інфікування.

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

Наукова новизна дослідження У роботі наведено нове вирішення актуальної проблеми сучасної гінекології щодо оптимізації тактики ведення жінок із патологією шийки матки при застосуванні гормональної контрацепції шляхом розробки диференційованих лікувальних заходів на основі визначення маркерів порушення мікробіоти піхви, папіломавірусного інфікування та особливостей цитологічної картини шийки матки.

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

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

Отримані нові дані щодо частоти і типів дисбіотичних процесів піхви у споживачів КОК. Встановлено кореляційні зв'язки дисбіозу піхви, частоти і типів ВПЛ інфікування з ризиком розвитку патології шийки матки при застосуванні КОК. Отримані результати дозволили розширити наявні дані щодо патогенезу патології шийки матки на тлі тривалого прийому КОК, та науково обґрунтувати необхідність удосконалення діагностичних і лікувальних заходів. Обґрунтовано оптимальний режим диференційованих лікувальних програм для жінок з патологією шийки матки, ВПЛ-інфікуванням і дисбіозами піхви, які тривало використовують гормональну контрацепцію.

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

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

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

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

Особистий внесок здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Дисертантом особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Формування когорти обстежених жінок, вивчення поширеності та структури патології шийки матки, стану мікробіоти піхви і поширеності ВПЛ у жінок, користувачів гормональних контрацептивів, проведено особисто дисертантом. Клінічне, кольпоскопічне і цитологічне обстеження 134 пацієнток, користувачів КОК та 25 жінок без гінекологічної і соматичної патології, забір матеріалу для бактеріологічних, молекулярно-біологічних, гормональних, морфологічних досліджень виконувались особисто автором або за його безпосередньої участі. Статистична обробка даних, аналіз й узагальнення результатів клінічних, параклінічних та лабораторних досліджень, формулювання основних положень дисертації виконані автором самостійно. На основі отриманих результатів автором розроблені принципи моніторингу стану шийки матки, запропоновано диференційовані лікувальні заходи за наявності патології шийки матки у жінок, які приймають КОК. У роботах, виконаних у співавторстві, дисертанту належали вибір напрямку досліджень, проведення клініко-лабораторного обстеження жінок, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на 1-ї загальноуніверситетської науково-практичній конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної

клінічної медицини» (Львів, 2011); Міжнародній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (Судак, 2011); науково-практичній конференції «Сучасні аспекти перинатальної медицини. Телемедицина в практиці світової та української медичної спільноти» (Львів, 2013); всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології» (Чернівці, 2014); SGI 61st Annual Scientific Meeting «Transforming Women's Health via Translational Investigation: a Global Perspective» (Florence, Italy, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини» (Дніпро, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та корекції розладів сексуального здоров'я» (Львів, 2015); регіональній науково-практичній конференції «Гіперпластичні процеси жіночої репродуктивної сфери – від науки до практики» (Івано-Франківськ, 2016), розширеному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, 2018).

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

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

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

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

На третьому етапі здійснено впровадження і оцінка ефективності

запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Діагноз патології шийки матки встановлювали на підставі результатів комплексних клініко-лабораторних обстежень. У роботі використовували класифікацію, згідно якої до фонових захворювань шийки матки відносять ектопію циліндричного епітелію, ектропіон, істинну ерозію, поліп шийки матки, просту форму лейкоплакії, ендометріоз, гострокінцеві та плоскі кондиломи, цервіцити. Перед прийняттям рішення про використання певного методу контрацепції для практично здорових осіб згідно наказу МОЗ України №59 від 21 січня 2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї» рекомендується проведення певних обстежень, що значною мірою забезпечує безпеку та ефективність користування конкретним методом контрацепції. Однак для потенційних користувачів КОК проведення обстеження молочних залоз, тазових/статевих органів, скринінг патології шийки матки, стандартне лабораторне обстеження з визначенням рівня гемоглобіну у крові, оцінка ризику і лабораторний скринінг на ППШ, вимірювання кров'яного тиску належить до класу С і не забезпечує будь-якої суттєвої гарантії безпеки і ефективності гормонального методу контрацепції і, відповідно, не вимагається.

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

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

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

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

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

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

Клінічне обстеження передбачало детальне вивчення анамнезу, менструальної і генеративної функції, статевої поведінки, виключення соматичної патології,

визначення наявності ймовірних чинників патології шийки матки з занесенням отриманих даних у спеціально розроблену анкету. Обстеження проводили при включенні у дослідження та в динаміці спостереження (6 і 12 місяців). Комісією з питань біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол №7 від 12.11.2010) встановлено, що дисертаційне дослідження не суперечить основним біоетичним нормам.

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

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

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

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

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

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

Бактеріальний вагіноз діагностували за системою Amsel (позитивний аміно-тест, «ключові» клітини в мазку з піхви, рН піхви >4,5) (R. Amsel et al., 1983), рН піхвового вмісту визначали паперовими лакмусовими індикаторами. За даними Нагорної В.Ф. і співавт., Рудакової Є.Б.та інших метод визначення кислотності піхвового вмісту певною мірою дозволяє оцінити стан біотопу піхви. Проводили мікроскопію нативних та зафарбованих за Грамом мазків з піхви та цервікального каналу з оцінкою співвідношення поліморфних мікроорганізмів та лактобацил, кількості лейкоцитів, «ключових клітин», псевдоміцелію гриба роду *Candida*. Цервіцит підтверджували при виявленні в мазках більше 10 поліморфноядерних лейкоцитів в полі зору в мазках з цервікального каналу при перегляді 5 полів зору зі збільшенням $\times 1000$. Цитолітичний вагіноз визначали при виявленні при мікроскопії значної кількості лактоморфотипів, зруйнованих клітин вагінального епітелію, оголених ядер, детриту, відсутність лейкоцитарної реакції і морфотипів умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів.

Дослідження стану мікробіоти піхви проводили методом ПЛР в режимі

реального часу з кількісною оцінкою загальної бактеріальної маси і співвідношення різних груп умовно-патогенних збудників і нормофлори (Фемофлор-16). Для діагностики папіломавірусного інфікування досліджували зішкряби зі слизової цервікального каналу методом ПЛР з генотипуванням 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типів ВПЛ і кількісним визначенням ВПЛ типів 16 і 18 (аналізатор АплиСенс, Росія). Результати кількісного визначення ДНК ВПЛ визначались в Іg на 100 000 клітин людини по кожному генотипу з аналітичною чутливістю тест-системи не менше 1×10^3 ГЕ/мл (геномних еквівалентів/мл).

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

Результати цитологічного дослідження оцінювали за класифікацією Папаніколау зі співставленням з Термінологічною системою Бетесда (2001). Просту і розширену кольпоскопію шийки матки проводили за стандартною методикою з використанням проб з 3% оцтовою кислотою та розчином Люголя за допомогою кольпоскопу "SCANERMK-200" (Україна) з виведенням зображення на екран монітора комп'ютера. В оцінці кольпоскопових картин використовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів (Ріо-де-Жанейро, 2011). За показаннями проводили кольпоскопічно орієнтовану біопсію ШМ конхотомом. Біоптати вміщували у фіксуєчий розчин (10% розчин нейтрального формаліну) і направляли для патоморфологічного дослідження.

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

Різницю між порівнюваними величинами визнавали достовірною при $p < 0,05$. Для проведення кореляційного аналізу використовували методи Пірсона і Спірмена, при абсолютному значенні коефіцієнта кореляції $r > 0,75$ зв'язок оцінювали як сильний, при $0,25 < r < 0,75$ - як помірний, при $r < 0,25$ - як слабкий. Розраховували відносний ризик (ВР) (від англ. "relative risk", RR) і відношення шансів, що дозволяло оцінити зв'язок певного наслідку з чинником ризику (ВШ) (OR, odds ratio) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) з розрахунком NNT.

Результати дослідження та їх обговорення. Вік жінок, включених у дослідження, коливався від 20 до 40 років і складав у середньому $29,7 \pm 4,2$ років. в процесі збору анамнезу було з'ясовано, що регулярне гінекологічне і цитологічне обстеження серед жінок досліджуваної когорти проходило не більше 50 % жінок, переважно з наявною патологією репродуктивних органів, які застосовували КОК з лікувальною метою – 41,4 % жінок I групи і 29,7 % – II групи. Аналіз росто-вагових показників обстежених жінок показав, що серед усієї когорти обстежених жінок з надлишковою масою тіла не складала переважаючої більшості (17,9 %), а з ожирінням I ст. були поодинокі пацієнтки (2,2 %). Серед перенесеної та наявної

соматичної захворюваності, що може справляти безпосередній і опосередкований вплив на функціонування репродуктивної системи та наближені і віддалені наслідки використання КОК, переважали дитячі інфекційні захворювання, гострі респіраторні вірусні захворювання і патологія щитоподібної залози (ЩЗ). до чинників виникнення фонових і передракових процесів шийки матки відносять ранній початок статевого життя, вільну сексуальну поведінку, сексуальну активність, відсутність використання бар'єрної контрацепції, куріння, гормональні порушення тощо.

Соціальний статус пацієнток в обох групах до деякої міри визначав прихильність до обраного методу запобігання небажаної вагітності. В I групі студентки склали 35,7 %, жінки, які працюють – 42,9 %, домогосподарки – 21,4 %, тоді як у II групі – відповідно 31,25 %, 43,75 % і 25,0 %. Заслужувало на увагу раннє менархе у 10 років у 22,8% жінок I групи і 21,9 % – II групи, тоді як пізнє менархе (у 15 і більше років) мало місце відповідно у 20,0 % і 15,6 % обстежених жінок обох клінічних груп.

Раннє і пізнє настання менархе збільшують ризик розвитку захворювань шийки матки, отже, 40,3 % користувачки гормональної контрацепції належали до групи ризику розвитку патології шийки матки. Тривале використання гормональної контрацепції пов'язане із нехтуванням використання бар'єрної контрацепції, навіть за умови декількох статевих партнерів протягом всього періоду статевого життя. В I групі ніколи не використовували бар'єрний метод контрацепції 74,3% жінки, періодично використовували – 17,1 %, тоді як постійно використовували бар'єрну контрацепцію тільки 7,1 %. Дещо іншою була ситуація у II групі, тобто у жінок, які збирались використовувати гормональну оральну контрацепцію: ніколи не використовували бар'єрний метод контрацепції 50,0 % жінок, періодично використовували – 40,6 %, однак постійно використовував бар'єрний метод контрацепції також невеликий прошарок обстежених – 9,4 %.

Протягом періоду статевого життя мали постійних статевих партнерів в I групі 54,3% жінок, у II групі 43,8%, тоді як в контрольній групі цей відсоток становив 80,0%.

Серед перенесених раніше гінекологічних захворювань у обстежених жінок обох груп найчастіше зустрічались захворювання нижніх відділів генітального тракту (кольпіт, бактеріальний вагіноз), гормонозалежна патологія (ендометріоз, ретенційні кісти яєчників, лейоміома матки). Звертало на себе увагу, що у 17,1% жінок I групи і 12,5% – II групи в анамнезі є фонові (ектопія, поліп) і передракові захворювання шийки матки. Серед жінок, користувачів гормональної контрацепції, які були включені у дослідження, 37,1% жінок I групи і 57,8% – II групи не мали в анамнезі вагітностей і пологів, при цьому у жінок обох груп відмічено високий рівень штучного переривання небажаної вагітності. За даними літератури, не виключається можливість коканцерогенного ефекту поєднаної дії естрогенного компонента КОК, тютюнового диму та ВПЛ на епітелій шийки матки, однак серед обстеженої когорти жінок не відмічено наявності шкідливих звичок.

При візуальному огляді ШМ, який є орієнтовним попереднім обстеженням у верифікації доброякісних захворювань шийки матки, у 17,1 % пацієнток I групи виявлені рубцеві зміни шийки матки, у 14,2 % – цервіцит, ретенційні кісти у 11,4 5%, ектопія циліндричного епітелію шийки матки у 28,6 %, а у 7,1 % - лейкоплакія. Дещо інша візуальна структура захворювань шийки матки мала місце у жінок II групи, хоча

відмінності і не були вірогідними: частота рубцевих змін шийки матки – 6,3 % була нижчою ($p=0,274$) ніж в I групі, частота виявлення ектопії циліндричного епітелію шийки матки – майже у два рази нижчою - 15,6 % при 28,6 % в I групі ($p=0,207$), ознаки цервіциту були виявлені у 18,8 %, а візуально незмінена шийка матки – у 43,8 % жінок II групи.

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

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

Визначення кислотності піхвового вмісту певною мірою дозволяє оцінити стан біотопу піхви (Рудакової Є.Б., 2012; Нагорної В.Ф. і співавт., 2015). У 64,3 % жінок I групи, які впродовж 1-5 років використовували гормональну контрацепцію, навіть за відсутності скарг і патології шийки матки, було виявлено зміни рН піхви. В I групі нормальні показники рН піхви були виявлені у 35,7 % жінок і становили $4,08 \pm 0,16$ у 37,5 % жінок I A підгрупи і $3,95 \pm 0,23$ у 33,3 % жінок I B підгрупи, при цьому частота виявлення нормальних значень рН у жінок контрольної групи (80,0%) і II групи (59,4%) була вірогідно вищою (відповідно $p=0,007$, $p=0,01$). Водночас, у жінок II групи частота виявлення нормального рівня рН достовірно не різнилась від показників контрольної групи ($p=0,092$). Оцінка ризику розвитку фонових захворювань шийки матки у користувачів КОК при рН піхви $>4,5$ показала, що ВР= 3,333; 95%; ДІ 1,482–7,499 ($p<0,05$), тобто у жінок, користувачів КОК, при рН піхви більше 4,5 виникнення фонових захворювань спостерігається у 3,3 рази частіше, ніж при нормальному рН. Водночас, за відсутності використання КОК зміни рН піхви зумовлюють підвищення ризику розвитку фонових захворювань шийки матки відносно рідше (ВР= 2,692; 95 % ДІ 0,683-10,618 $p>0,05$).

Оцінка стану мікробіоти піхви показала, що у I групі нормоценоз піхви мав місце у 21,4 % жінок: у 12,5% в IA підгрупі і у 33,3% - у IB підгрупі. Порушення мікробіоценозу піхви у I групі діагностовано у 78,6 %, при цьому дисбіотичні порушення мали місце у 87,5 % жінок IA підгрупи, при 66,7% у IB підгрупі ($p=0,044$), тобто тривалість використання КОК впливає на частоту розвитку дисбіотичних процесів піхви (табл. 1).

Водночас у жінок II групи нормоценоз піхви мав місце достовірно частіше порівняно з жінками IA підгрупи ($p=0,035$) і IB підгрупи I групи ($p=0,025$). У жінок II групи до початку прийому КОК дисбіотичні процеси нижніх відділів генітального

тракту спостерігались достовірно рідше, ніж у I групі ($p < 0,0001$). Вивчення зв'язку між тривалістю використання КОК і розвитком дисбіотичних процесів піхви показало наявність прямого відносно сильного зв'язку за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $S=0,471$.

Таблиця 1 - Стан мікробіоти піхви у жінок, користувачів КОК (абс., %)

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

Примітка.* - відмінності вірогідні.

У жінок контрольної групи і жінок з нормоценозом I і II груп переважала лактобацилярна флора у титрі 10^{7-9} . У жінок I групи, що тривалий час використовували КОК, у два рази рідше виділялись *Lactobacillus spp.* у титрі більше 10^7-10^9 ($p=0,0096$, порівняно з II групою). Незважаючи на відсутність достовірності відмінностей, у жінок I групи частіше, ніж у II групі, виділялись в діагностично значимому титрі ($> 10^{5-7}$) *Enterobacteraceae* (32,9% при 14,1% у II групі), *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (15,7 % і 10,9 %; 22,9 % і 9,4 % відповідно), *Atopobium vaginale* (27,1 % при 12,5 % відповідно), *Peptostreptococcus* (25,7 % при 15,6 %). Анаеробний дисбіоз, згідно даних ПЛР мав місце у 27,1 % жінок I групи, 38,1% – II групи ($p=0,1855$). Аеробний дисбіоз з переважанням факультативних аеробів (*Enterobacteraceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) був виявлений у 17,1 % жінок I групи і 23,8 % II групи, хоча різниця не достовірна ($p=0,596$).

Змішаний дисбіоз з присутністю *Candida* у діагностичному титрі ($> 10^3$) був виявлений у 34,3 % жінок I групи і 10,9 % II групи, при цьому достовірної відмінності між підгрупами I групи з різною тривалістю прийому КОК не було ($p=0,6536$). За наявності дисбіотичних процесів як у I, так і в II групі виявлялись збудники ІПСШ, хоча частота їх виявлення на загальне не перевищувала популяційний і не різнилась достовірно між групами (рис. 1).

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

Папіломавірусне інфікування в обстеженій когорті пацієнток діагностовано у 73 (45,9 %) випадках, при цьому частота папіломавірусного інфікування у жінок I групи склала 71,4 %, у II групі - 34,4% ($p=0,0024$) при 4,0% у контрольній групі. Звертало на себе увагу, що в II групі частота виявлення ВПЛ переважала у жінок с дисбіозом піхви ($p=0,0043$), на відміну від IA підгрупи, де частота виявлення ВПЛ була однаковою як

при нормоценозі (80,0%), так і при порушенні стану мікробіоти піхви (80,0%). У жінок I групи, які від одного до п'яти років використовували КОК, за наявності нормоценозу відносна частота виявлення ВПЛ була у 2,45 разів вищою, ніж у потенційних споживачів КОК (II група), при цьому частота ВПЛ інфікування при дисбіозі піхви у пацієток I групи була вірогідно вищою ($p=0,0393$), як і у потенційних споживачів КОК (II група) ($p=0,0043$). Оцінка прийому КОК як чинника ризику інфікування ВПЛ показала, що у користувачів КОК відносний ризик інфікування ВПЛ складає $VR=2,078$; 95% ДІ 1,436-3,007 при NNT 2,699. Таким чином, тривалий (більше 3 років) прийом КОК є чинником ризику папіломавірусного інфікування незалежно від стану мікробіоти піхви.

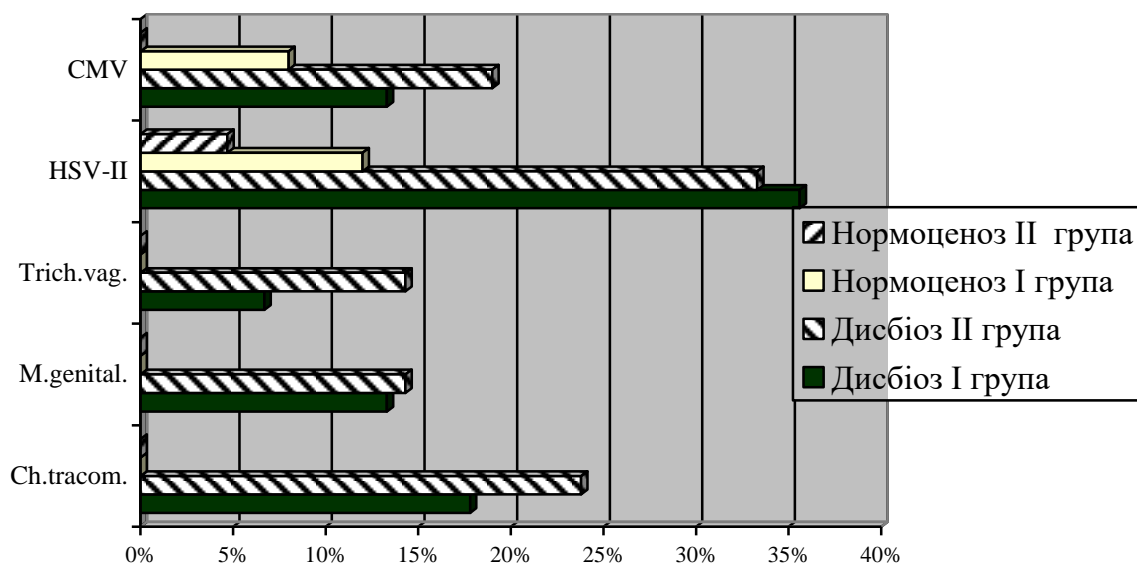


Рисунок 1 - Частота виявлення збудників, що передаються статевим шляхом у жінок з дисбіозом піхви.

Аналіз розподілу генотипів ВПЛ-позитивних жінок з обстеженої когорти показав, що найчастіше виділялись високоонкогенні 16 – 26,4% і 18 типи ВПЛ – 19,4%, частота виявлення інших типів ВПЛ коливалась від 9,7 % до 13,8 % і вірогідно не різнилась ($p>0,05$). При загальній частоті ВПЛ інфікування у 45,9% сумарна кількість ВПЛ різних типів склала 122, що пояснюється виділенням у частини пацієток одночасно декількох типів вірусів (рис. 2).

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

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

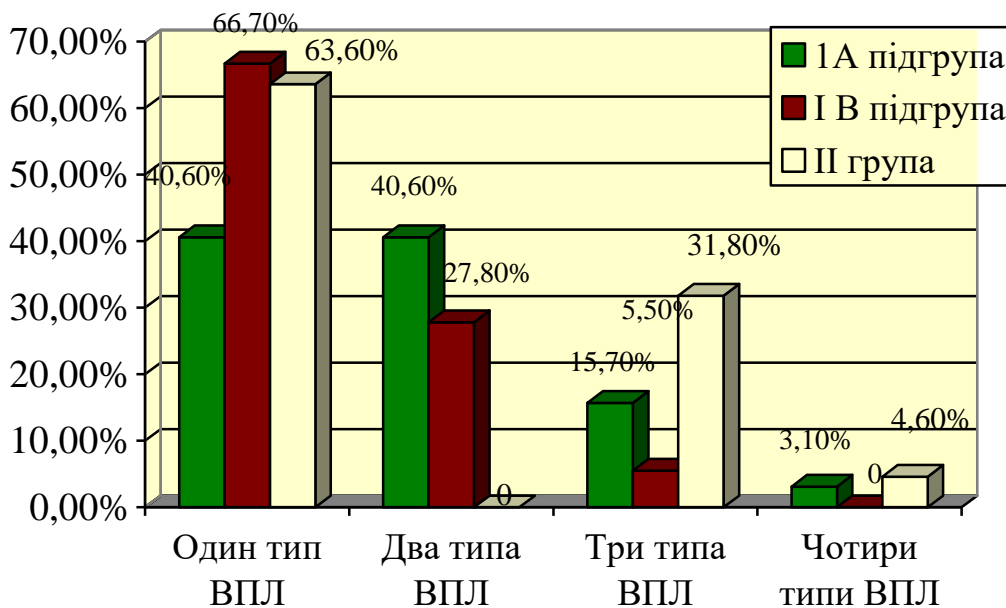


Рисунок 2 - Частота одночасного інфікування різними типами ВПЛ в когорті обстежених жінок.

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

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

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

діагностично-лікувальна тактика з диференційованим застосуванням антибактеріальної, протівірусної, імуномодулюючої та пробіотичної топічної і системної терапії.

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

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

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

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

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

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

Застосування діагностично-лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, дисбіотичними процесами піхви і інфікуванням ЗПСШ і ВПЛ показало значно вищу ефективність терапії до початку застосування КОК ($p=0,039$): за даними цитологічного обстеження ефективність терапії склала у жінок, що використовують

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

ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Частота папіломавірусного інфікування у жінок, користувачів КОК складає 71,4 %, тоді як у жінок, які не використовували оральну гормональну контрацепцію – 34,4% ($p=0,0024$). У жінок, які від одного до п'яти років використовували КОК за наявності нормоценозу відносна частота виявлення ВПЛ була у 2,45 разів вищою, ніж у потенційних споживачів КОК, при цьому частота ВПЛ інфікування при дисбіозі піхви у цих пацієнток була вірогідно вищою ($p=0,0393$), як і у потенційних споживачів КОК ($p=0,0043$). У жінок, що не

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

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

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

1. Діагностика патології шийки матки перед та під час застосування КОК має включати визначення рН піхви, огляд шийки матки в дзеркалах, забір матеріалу з

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

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

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

4. У якості імуномодулюючої терапії показано застосування препарату з вираженими імунокоригуючими і антиоксидантними властивостями та прямою протівірусною дією Протефлазиду, за наступною схемою: по 5 крапель тричі на добу перорально протягом першого тижня, по 10 крапель тричі на добу перорально протягом другого тижня лікування через одну годину після їжі з паралельною топічною терапією з використання супозиторіїв з протефлазидом один раз на добу на ніч ректально протягом 14 днів. Пацієнткам зі змішаним інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ (вірус простого герпесу, хламідіоз, мікоплазмоз) рекомендується призначення препарату Тілорон (поліклонального імуномодулятора) в перші дві доби по 125 мг/добу, потім через 48 годин по 125 мг/добу з курсовою дозою 2,5 г.

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

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

Контроль стану шийки матки у користувачів КОК має здійснюватись шляхом проведення кольпоскопічного і цитологічного обстеження 1 раз на рік з одночасним обстеженням на ВПЛ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пирогова В.І., Голюк Н.Я. Особливості ведення хворих із папіломавірусною інфекцією в умовах застосування гормональної контрацепції. Здоров'я жінчини. 2011; 7 (63): 192-6. *(Здобувачем проведено набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).*

2. Пирогова В.І., Вереснюк Н.С., Голюк Н.Я. Ефективність використання препарату Неотризол у комплексному лікуванні змішаних фонових уражень шийки матки. Здоров'я жінчини. 2011; 6 (62): 116-8. *(Здобувачем проведено клінічні*

дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, підготовка до друку).

3. Пирогова В.І., Голюк Н.Я., Вереснюк Н.С. Стратегія і тактика при герпесвірусних ураженнях органів репродуктивної системи. *Здоров'є жінки*. 2012; 5 (71): 69-73. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, підготовка до друку).*

4. Пирогова В.І., Голюк Н.Я. Гормональна контрацепція у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки і папіломавірусним інфікуванням – діагностичні і лікувальні аспекти. *Здоров'є жінки*. 2013; 5 (81): 132-6. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, підготовка до друку).*

5. Пирогова В.І., Вереснюк Н.С., Голюк Н.Я. Сучасні тенденції в діагностичній і лікувальній тактиці при фонових захворюваннях шийки матки. *Здоров'є жінки*. 2014; 3 (89): 130-4. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, підготовка до друку).*

6. Голюк Н.Я., Пирогова В.І. Оцінювання ризику та частота патології шийки матки при ВПЛ-інфікуванні у користувачів гормональної контрацепції. *Здоров'є жінки*. 2015; 5(101): 62-5. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, підготовка до друку).*

7. Пирогова В.І., Голюк Н.Я. Перебіг фонових процесів ектоцервіксу на тлі застосування гормональної контрацепції. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011; 14 (3,ч.2): 280 *(Здобувачем проведено набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку)*

8. Голюк Н.Я. Патологія шийки матки у жінок, що застосовують гормональну контрацепцію. *Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини : Матеріали 1-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених*. Львів, 4-8 квітня 2011: 51-52.

АНОТАЦІЯ

Голюк Н.Я. Особливості патології шийки матки у користувачів гормональної контрацепції. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання сучасних акушерства та гінекології, а саме оптимізація тактики ведення жінок із доброякісною патологією шийки матки при застосуванні гормональної контрацепції шляхом розробки диференційованих діагностично-лікувальних заходів на основі визначення маркерів порушення мікробіоти піхви, папіломавірусного інфікування та особливостей кольпоцитологічної картини шийки матки.

Встановлено значну поширеність у жінок, які використовують КОК протягом 1-5 років, патології шийки матки порівняно з жінками, які не застосовували КОК. Серед

патології шийки матки у користувачів КОК переважають ектопія циліндричного епітелію шийки матки, цервіцити, лейкоплакія, CIN I, тоді як у жінок, які не використовували КОК, ектопія циліндричного епітелію шийки матки зустрічається у 1,83 рази рідше при однаковій частоті запальних уражень шийки матки і відсутності змін, характерних для CIN I.

Доведено, що у користувачів КОК при рН піхви $>4,5$ ризик розвитку захворювань шийки матки становить $OR=3,3$; 95% ДІ: 1,5–7,5; $p<0,05$. Між тривалістю використання КОК і розвитком дисбіотичних процесів піхви існує прямий відносно сильний зв'язок (коефіцієнт Пірсона $C=0,471$).

Встановлено, що частота ВПЛ інфікування у жінок, користувачів КОК складає 71,4 %, тоді як у жінок, які не використовували гормональну контрацепцію – 34,4%, при цьому у них інфікування ВПЛ переважає за наявності дисбіозу піхви. Відносний ризик ВПЛ-інфікування при наявності дисбіозу піхви у користувачів КОК складає $OR=2,0$; 95% ДІ 1,061-3,796, NNT 2,50. Найчастіше виділяються високоонкогенні 16 (26,4%) і 18 тип ВПЛ (19,4%), а клінічно значиме вірусне навантаження має місце у 68,5% користувачів КОК. Водночас цитологічна картина NIL за системою Bethesda має місце тільки у 17,5 % жінок, які приймали КОК протягом 3-5 років і у 33,3 % при використанні КОК від 1 до 2 років ($p=0,2321$) і достовірно різниться від частоти виявлення NIL у жінок, що не використовували КОК ($p=0,0281$).

Застосування діагностично-лікувальних заходів з диференційованим призначенням антибактеріальної, противірусної, імуномодулюючої та пробіотичної топічної і системної терапії показало вищу ефективність терапії до початку застосування КОК ($p=0,039$). В середньому клініко-лабораторна ефективність лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ та дисбіотичними процесами піхви, які отримували лікування на тлі тривалого прийому КОК, склала $69,1 \pm 8,8$ % при $90,6 \pm 4,5$ % у жінок, які не приймали КОК в період лікування ($p=0,0399$).

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

АННОТАЦІЯ

Голюк Н.Я. Особенности патологии шейки матки у пользователей гормональной контрацепции. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) за специальностью 14.01.01 - акушерство и гинекология. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2018.

Установлено, что у женщин, которые используют КОК в течение 1-5 лет, распространенность патологии шейки матки составляет 78,6% при 56,3% у женщин, которые никогда не принимали КОК ($p=0,0051$). Среди патологии шейки матки у пользователей КОК преобладают эктопия цилиндрического эпителия шейки матки, цервициты, лейкоплакия и CIN I, тогда как у женщин, которые не использовали КОК, эктопия эпителия шейки матки встречается в 1,83 раз реже при одинаковой частоте воспалительных поражений шейки матки и при отсутствии CIN I. Использование КОК в течение 1-5 лет предопределяет сдвиг рН влагалища в щелочную сторону у 64,3 %

при 40,6 % при отсутствии приема КОК ($p=0,026$); у пользователей КОК при рН влагалища $>4,5$ риск развития заболеваний шейки матки составляет $OR=3,3$; 95% ДИ: 1,5–7,5; $p<0,05$. Нарушения состояния микробиоты влагалища у женщин, которые применяют КОК, выявляется в 78,6 % случаях, у 87,5 % женщин при использовании КОК в течение 3-5 лет при 66,7% использования КОК в течение 1-2 лет ($p=0,051$) и 32,8 % при отсутствии приема КОК ($p=0,0013$). Между длительностью использования КОК и развитием дисбиозов влагалища существует прямая относительно сильная связь (коэффициент Пирсона $C=0,471$). Корреляционно- регрессионный анализ связи дисбиоза влагалища с распространением ИПСШ показал наличие прямой связи между исследуемыми признаками ($r=0,786$, $p=0,002$).

Частота ВПЛ инфицирования у женщин, пользователей КОК, составляет 71,4 %, тогда как у женщин, которые не использовали КОК, 34,4% ($p=0,0024$). У женщин, которые от одного до пяти лет использовали КОК при наличии нормоценоза относительная частота выявления ВПЛ была в 2,45 раз выше, чем у потенциальных потребителей КОК, при этом частота ВПЛ инфицирования при дисбиозе влагалища была достоверно выше ($p=0,0393$), как и у потенциальных потребителей КОК ($p=0,0043$). У женщин, которые не использовали КОК инфицирование ВПЛ преобладало при наличии дисбиоза влагалища ($p=0,0043$), в отличие от пациенток, которые использовали КОК в течение 3-5 лет, в которых частота ВПЛ-инфицирования была одинаковой как при нормоценозе (80,0%), так и при нарушении состояния микробиоты влагалища (80,0%). Относительный риск ВПЛ-инфицирования при наличии дисбиоза влагалища у пользователей КОК составлял $OR=2,0$; 95% ДИ 1,061-3,796, NNT 2,50. В то же время прием КОК больше 3 лет является фактором риска ВПЛ-инфицирования независимо от состояния микробиоты влагалища ($OR=2,1$; 95% ДИ 1,436-3,007, NNT 2,699).

ВПЛ выявлен у 71,4 % женщин, длительно использующих КОК, при этом чаще всего выделяются высокоонкогенные 16 (26,4%) и 18 тип ВПЛ (19,4%), частота выявления других типов ВПЛ колеблется от 9,7 % до 13,8 %, а клинически значимая вирусная нагрузка имеет место в 38,4 % случаев, повышена вирусная нагрузка с высоким риском CIN – в 30,1%.

Нормальная цитологическая картина (NIL по системе Bethesda) имела место только у 17,5 % женщин, которые принимали КОК в течение 3-5 лет, при 33,3 % при использовании КОК от 1 до 2 лет ($p=0,2321$) и достоверно отличалась от частоты выявления NIL у женщин, которые не использовали КОК 51,6 % ($p=0,0281$).

Предложена дифференцированная тактика, которая предусматривала адекватный диагностический алгоритм с последующим дифференцированным применением антибактериальной, противовирусной, иммуномодулирующей, пробиотической топической и системной терапии.

Применение разработанного алгоритма показало более высокую эффективность терапии до начала применения КОК ($p=0,039$): по данным цитологии эффективность терапии составила у женщин, которые используют КОК в течение 1-5 лет 58,7% при 85,9% при отсутствии приема КОК ($p=0,0196$), по элиминации ВПЛ – соответственно 62,0 % и 86,4 % ($p=0,0337$), по терапии ИПСШ – 93,4% при 76,6 % ($p=0,036$), по динамике снижения вирусной нагрузки ВПЛ – 79,2% при 96,7% ($p=0,0343$). В среднем клиничко-лабораторная эффективность лечебных мероприятий у женщин, которые

получали лечение на фоне длительного приема КОК, составила $69,1 \pm 8,8$ % при $90,6 \pm 4,5$ % у женщин, которые не принимали КОК в период лечения ($p=0,0399$).

Ключевые слова: шейка матки, патология шейки матки, гормональная контрацепция, вирус папилломы человека, ИППП, микробиота влагалища.

SUMMARY

Goluk N.Ya. Peculiarities of cervical pathology in users of hormonal contraception. – As a manuscripts.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.01 - Obstetrics and Gynecology. - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the actual scientific problem of modern obstetrics and gynecology, namely optimization of the tactics of conducting women with benign cervical pathology in the application of hormonal contraception by developing differentiated diagnostic and therapeutic measures on the basis of identifying markers of vaginal microbiota, papillomavirus infection and features of colposcopic cytology of the cervix.

A significant prevalence in women who use COCs for 1-5 years is found in cervical pathology as compared to women who did not use COCs. Among the cervical pathologies of COC users, the ectopia of the cylindrical epithelium of the cervix, cervicitis, leukoplakia, and CIN is dominated by COCs users, whereas in women who did not use COCs, the ectopia of the cylindrical epithelium of the cervix is 1.83 times less common with the same incidence of inflammatory lesions of the cervix and lack of changes that are characteristic of CIN I.

It is proved that the users of COCs at a pH of vagina $> 4,5$ risk of development of diseases of the cervix is $RR = 3,3$; 95% CI: 1.5-7.5; $p < 0.05$. Between the duration of the use of COCs and the development of vaginal dysbiotic processes, there is a direct relatively strong relationship (Pearson $C = 0.471$).

It has been established that the incidence of HIV infection in women, users of COCs is 71.4%, while in women who have not used hormonal contraception - 34.4%, while they have HPV infection prevalence in the presence of vaginal dysbiosis. Relative risk of HPV infection in the presence of vaginal dysbiosis among COC users is $BP = 2.0$; 95% CI 1.061-3.796, NNT 2.50. Often, high-precognitive 16 (26.4%) and 18 type of HPV (19.4%) are allocated, and a clinically meaningful viral load occurs in 68.5% of users of COCs. At the same time, the cytological picture of NIL by the Bethesda system occurs only in 17.5% of women taking COC over 3-5 years and 33.3% using COC from 1 to 2 years ($p = 0.2321$) and significantly different from the incidence of NIL in women who did not use COCs ($p = 0.0281$).

The use of diagnostic and therapeutic measures with differentiated appointment of antibacterial, antiviral, immunomodulatory and probiotic topical and systemic therapy showed a higher effectiveness of therapy before the start of COC use ($p = 0.039$). On the average, the clinical and laboratory efficacy of treatment in women with cervical pathology, HPV infection and other STDs and the dysbiotic processes of the vagina treated with long-term administration of COC was 69.1 ± 8.8 % at $90.6 \pm 4, 5$ % in women who did not receive COCs during treatment ($p = 0.0399$).

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВМС	–	внутрішньоматкові системи
ВПЛ	–	вірус папіломи людини
ВР	–	відносний ризик
ВШ	–	відношення шансів
ГЕ	–	геном-еквівалент
ДІ	–	довірчий інтервал
ІПСШ	–	інфекції, що передаються статевим шляхом
КОК	–	комбіновані оральні контрацептиви
МЦ	–	менструальний цикл
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
СІН	–	цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
ШМ	–	шийка матки
ЩЗ	–	щитоподібна залоза

Підписано до друку 26.04.2018 р. Замовлення №224.
Формат 60x90/16. Умовних друк. арк. 0,8 друк офсетний
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І.Пирогова, вул Пирогова, 56.

