

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

МАЗУР ЮЛІЯ ЮРІЇВНА

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

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВУВАННЯ
ЕКТОПІЇ ШИЙКИ МАТКИ В УМОВАХ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОТИ ПІХВИ
ТА ПАПЛОМАВІРУСНОГО ІНФІКУВАННЯ**

14.01.01 – Акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2019

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 «___» _____ 2019 р. о ___ 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 «_____» _____ 2019 року.

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

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

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

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

Водночас на сьогодні не існує єдиної думки щодо причин та факторів рецидивування ЕЦЕ шийки матки, потребують подальшого вивчення та систематизації наявні дані етіопатогенезу, як і уточнення ролі дисбіотичних процесів піхви і папіломавірусного інфікування (ПВІ) у виникненні рецидивів ЕЦЕ шийки матки (Бенюк В.О. і співав., 2013; Шпікула Н.Г. і співав., 2014; Пирогова В.І. і співав., 2017; Гнатко О.П. і співав., 2018; Mitra A. et al., 2016; Mitchell L. et al., 2017). Аналіз сучасної літератури свідчить, що незважаючи на поширеність і онкологічну предикативність патологічних процесів ЕЦЕ шийки матки, відсутні систематизовані профілактично-лікувальні засади ведення пацієнок з ускладненою ЕЦЕ шийки матки, що визначає актуальність уточнення чинників ризику та патогенетичних особливостей рецидивування ЕЦЕ шийки матки і обґрунтування диференційованого комплексного поетапного підходу до профілактики та лікування патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і розробка заходів для корекції виявлених порушень» (№ держреєстрації 0114U004779, термін виконання 2014-2016) і «Розробка системи індивідуально-групового супроводу

жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди» (№ держреєстрації 0117U001075, термін виконання 2017-2019 рр.). Дисертант є співвиконавцем НДР.

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

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження:**

1. Вивчити чинники ризику та частоту рецидивування ектопії циліндричного епітелію шийки матки.
2. З'ясувати особливості мікробіоти піхви, поширеність та тип папіломавірусного інфікування у жінок з рецидивами ектопії циліндричного епітелію шийки матки.
3. Вивчити імунно-гормональні та ехографічні особливості репродуктивної системи у жінок із рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки.
4. Проаналізувати кольпоскопічні, цитологічні та морфологічні особливості ускладненої ектопії циліндричного епітелію шийки матки.
5. Удосконалити, впровадити та оцінити ефективність диференційованих методів профілактики і лікування рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки.

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

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

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

Наукова новизна дослідження. У роботі наведено нове вирішення актуальної проблеми сучасної гінекології щодо підвищення ефективності лікування та зниження частоти рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки шляхом удосконалення та впровадження диференційованих методів профілактики і лікування на основі вивчення чинників ризиків, морфологічних особливостей рецидивуючої ектопії циліндричного епітелію шийки матки, імунно-гормонального гомеостазу, особливостей соматичної і гінекологічної захворюваності пацієнток.

Розширено існуючі наукові дані щодо поширеності та факторів ризику рецидивів ЕЦЕ шийки матки. Отримані нові дані значимості порушень мікробіоти піхви та папіломавірусного інфікування у виникненні патології шийки матки. Показано, що рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки виникає на тлі кольпітів змішаної етіології зі значним поліморфізмом мікроорганізмів, ендоцервіцитів, порушень мікробіоти піхви (бактеріальний вагіноз) зі змінами рН вагінального вмісту та зменшенням пулу лактобактерій. У 39,3% пацієнток рецидив ектопії супроводжується папіломавірусним інфікуванням (ПВІ) із детекцією більш ніж у третині випадків трьох генотипів папіломавірусу з

переважанням високоонкогенних генотипів.

Встановлено взаємозв'язок рецидивів ЕЦЕ шийки матки з функціональним станом репродуктивної системи, дисбіотичними процесами піхви, величиною вірусного навантаження при папіломавірусному інфікуванні. Доповнено дані щодо імунно-гормональних та ехографічних особливостей репродуктивної системи при розвитку рецидивів ЕЦЕ шийки матки.

Розширено наявні дані щодо кольпоскопічних, цитологічних і морфологічних характеристик рецидивів ЕЦЕ шийки матки. Доведено доцільність імуногістохімічного дослідження біоптатів шийки матки при рецидиві ЕЦЕ з визначенням експресії Ki-67 і p16INK4a для виявлення пацієток з підвищеним ризиком онкологічної трансформації.

Доведено, що рецидивуючу ускладнену ЕЦЕ слід розглядати в контексті запальних та гормональних змін як індикатор порушення репродуктивного здоров'я.

Обґрунтовано оптимальний режим диференційованих діагностично-лікувальних алгоритмів для жінок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень науково обґрунтовано необхідність диференційованого підходу до менеджменту пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки. Розроблено, оцінено ефективність і впроваджено диференційовані діагностично-лікувальні алгоритми лікування рецидивів ЕЦЕ шийки матки з урахуванням варіантів дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту, імунно-гормонального гомеостазу та морфологічної характеристики ЕЦЕ шийки матки.

Результати дослідження та диференційовані діагностично-лікувальні алгоритми впроваджено у роботу акушерсько-гінекологічних відділень м. Львова, Львівської та Волинської областей. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Дисертантом особисто виконано інформаційно-патентний пошук, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Особисто автором проведено формування когорти обстежених жінок, вивчення стану мікробіоти піхви, імунно-гормонального гомеостазу та поширеності інфікування вірусом папіломи людини у жінок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки. Клінічне, кольпоскопічне та цитологічне обстеження 122 пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки та 30 жінок без гінекологічної і соматичної патології, забір матеріалу для бактеріологічних, молекулярно-біологічних, гормональних, морфологічних досліджень виконувались особисто автором або за її безпосередньої участі.

Обробка результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, створення комп'ютерної бази даних, аналіз й узагальнення результатів клінічних, параклінічних та лабораторних досліджень, статистична обробка отриманих даних, формулювання основних положень дисертації і висновків виконані автором самостійно. На основі отриманих результатів автором розроблені

принципи моніторингу стану шийки матки, запропоновано диференційовані лікувальні заходи.

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

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2017), симпозіумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу» (Львів, 2017), засіданні Молодіжного фахового товариства акушерів та гінекологів України UNTOG в рамках Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ-Яремче, 2017), всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2018), розширеному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, 2018).

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

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 191 сторінках комп'ютерним друком і складається з анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій), додатків. Перелік використаної літератури налічує 232 джерела, з них 125 кирилицею і 107 латиницею. Робота ілюстрована 40 таблицями і 34 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для вирішення поставлених задач і досягнення мети дослідження здійснювалось у 3 етапи.

На першому етапі проведено ретроспективний аналіз чинників ризику рецидивування ЕЦЕ, проаналізовано існуючу тактику ведення даного контингенту пацієнток.

На другому етапі (проспективне дослідження) проведено комплексне обстеження 122 пацієнток із верифікованою рецидивуючою ускладненою ЕЦЕ шийки матки і 30 жінок без гінекологічної та соматичної патології на момент обстеження (контрольна група). За даними комплексного обстеження науково

обґрунтовано персоніфіковані диференційовані діагностично-лікувальні алгоритми, спрямовані на усунення та попередження рецидиву ЕЦЕ шийки матки.

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

Критеріями включення у дослідження були вік 18-49 років, наявність верифікованого рецидиву ЕЦЕ шийки матки, письмова інформована згода на участь у дослідженні та проведення лікувально-діагностичних заходів, відсутність місцевої чи системної терапії антибактеріальними та противірусними препаратами або засобами з імуномодулюючою дією протягом останніх 3 місяців.

Критеріями виключення були фізіологічна ЕЦЕ шийки матки, вагітність та лактація, соматичні захворювання у стадії декомпенсації, онкологічні захворювання будь-якої локалізації, стани, що обмежують застосування лікувально-діагностичних заходів (алкоголізм, наркоманія, психоневрологічні захворювання), індивідуальна непереносимість лікарських засобів, застосовуваних у дослідженні, ВІЛ, сифіліс, гепатити В і С, CIN II і CIN III.

У залежності від планованої тактики ведення проведено рандомізацію пацієток на дві клінічні групи: основну групу склали 61 пацієтка, ведення яких здійснювалось із використанням запропонованих диференційованих лікувально-профілактичних заходів, групу порівняння – 61 пацієтка, ведення яких здійснювалось у відповідності до рутинної клінічної практики. За результатами обстеження в клінічних групах були виділені підгрупи: у підгрупі 1А та 2А віднесені пацієтки з інфікуванням не більше ніж двома генотипами папіломавірусу, клінічно малозначимим вірусним навантаженням, відсутністю експресії Ki-67 та негативною реакцією на маркер p16INK4a. У підгрупі 1В та 2В відповідно були включені пацієтки з інфікуванням декількома типами ВПЛ одночасно, значимим вірусним навантаженням, експресією Ki-67 і/або фокальною реакцією на маркер p16INK4a.

Контрольну групу склали 30 жінок без гінекологічної та соматичної патології на момент обстеження віком від 18 до 49 років, які звертались для профілактичного огляду.

Обстеження пацієток проводили при включенні у дослідження та в динаміці спостереження (3, 6 та 12 місяців). Ведення пацієток проводилось у відповідності до наказів МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», № 236 від 02.04.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при дисплазії та раку шийки матки».

Дослідження виконано у відповідності до сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієток, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних (протокол № 2 від 15.02.2016 і №7 від 22.10.2018 Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького).

Загально-клінічне обстеження передбачало вивчення анамнезу, менструальної та дітородної функції, фізикальне та гінекологічне обстеження, лабораторні дослідження (клінічні загальні аналізи крові і сечі, глюкоза крові)

рутинними методами.

Ультрасонографія органів малого тазу проводилась на апараті Aloka SSD-500 (Японія) за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням конвексного трансабдомінального (2-5 МГц) та трансвагінального (5-9 МГц) датчиків.

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.

Виявлення збудників, що передаються статевим шляхом (*Tr. vaginalis.*, *N. gonorrhoea*, *Ch.trachomatis*, *M. genitalium*) проводили методом ПЛР з дослідженням зішкрябів зі слизової цервікального каналу. Бактеріальний вагіноз діагностували за системою Nugent R. P. et al. (1991). рН-метрію вагінального вмісту проводили з використанням діагностичних лакмусових тест-смужок СІТОЛАВ рН (ООО «Фармаско»).

Матеріал для бактеріоскопічного дослідження забирали з піхви і цервікального каналу з фарбуванням мазків за Грамом і Романовським-Гімзою з оцінкою співвідношення поліморфних мікроорганізмів та лактобацил, кількості лейкоцитів, «ключових клітин», псевдоміцелію гриба роду *Candida* (Nugent R. P. et al., 1991, Donders G. et al., 2011). Цервіцит підтверджували при виявленні в мазках з цервікального каналу більше 10 поліморфноядерних лейкоцитів в полі зору при перегляді 5 полів зору зі збільшенням $\times 1000$.

Для діагностики ПВІ 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 16 і 18 типів ВПЛ (аналізatori Rotor-Gene, CorbettResearch, Австралія та АмпліСенс, Росія). Результати кількісного визначення ДНК ВПЛ визначались в Іг на 100 000 клітин людини по кожному генотипу з аналітичною чутливістю тест-системи не менше 1×10^3 ГЕ/мл (геномних еквівалентів/мл).

Результати цитологічного дослідження оцінювали за класифікацією Папаніколау зі співставленням із Термінологічною системою Bethesda (2001).

Проста та розширена кольпоскопія з оцінкою судинної сітки у зеленому фільтрі проводилась за допомогою кольпоскопів «ОС-3» (Olympus optical Co., LTD, Японія) і «Сканер МК-300» (Україна) з цифровою відеосистемою та виведенням зображення на екран монітора комп'ютера з оцінкою кольпоскопічної картини відповідно до Міжнародної класифікації кольпоскопічних термінів (IFCPC, Ріо-де-Жанейро, 2011) та за шкалою Swede (Bowring J. et al., 2010).

Дослідження мікробіоценозу піхви здійснювали з використанням А.Ф. GENITAL SYSTEM, 24-лункової системи, яка містить сухі біохімічні субстрати і антибіотики для детекції, попередньої ідентифікації та визначення чутливості до антибактеріальних середників мікроорганізмів з урогенітальних зразків.

Визначення рівнів Іг А, Іг G, Іг М, ІІ-8, ІІ-10 у сироватці крові здійснювали твердофазним імуноферментним методом із застосуванням моноклональних антитіл до відповідних імуноглобулінів та цитокінів з використанням стандартних

наборів.

Рівні гонадотропних (ФСГ, ЛГ, пролактин) і стероїдних гормонів яєчника (естрадіолу, прогестерону, тестостерону) досліджували імунохімічним методом з електрохемилюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія) у I і II фази МЦ.

Патогістологічне дослідження біоптатів шийки матки проводилось у патологоанатомічному відділенні КМК ЛШМД м. Львова та Львівському обласному патологоанатомічному бюро за загальноприйнятою методикою. При виконанні імуногістохімічного дослідження застосовували непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії моноклональних антитіл до p16INK4a та Ki-67 (ДАКО, Данія).

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, при абсолютному значенні коефіцієнта кореляції $r > 0,75$ зв'язок оцінювали як сильний, при $0,25 < r < 0,75$ - як середньої сили, при $r < 0,25$ - як слабкий. Розраховували відношення шансів, що дозволяло оцінити зв'язок певного наслідку з чинником ризику (ВШ) (OR, odds ratio) з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений ретроспективний аналіз показав, що у віковій структурі пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки переважали жінки раннього та активного репродуктивного віку (78,1% та 60,3% відповідно). Провідну роль у рецидивуванні ЕЦЕ шийки матки відіграють наявність в анамнезі 2 та більше пологів (ВШ:6,11; (95% ДІ 3,68-10,15), $p=0,0012$), гінекологічні захворювання дисгормонального генезу (міома матки, аденоміоз) (ВШ:7,53; (95% ДІ 2,94-19,31), $p=0,0338$), хронічні запальні захворювання матки та придатків (ВШ:13,83; (95% ДІ 5,46-35,03), $p=0,0080$), внутрішньоматкові інструментальні втручання (ВШ:2,96; (95% ДІ 2,04-4,29, $p=0,0063$), перенесені лапароскопічні та лапаротомні втручання на органах малого тазу (ВШ: 4,27; (95% ДІ 2,04-8,91), $p=0,0469$), симптомний, маніфестний перебіг ЕЦЕ шийки матки (ВШ:2,19; (95% ДІ 1,60-3,00), $p=0,0172$), схильність до частих вірусних інфекційних захворювань (ГРВІ, грип) (ВШ:2,76; (95% ДІ 1,77-4,31), $p=0,0260$).

Середній вік пацієток сформованих гру достовірно не різнився і складав від $33,0 \pm 6,9$ років у контрольній групі та $33,5 \pm 7,0$ і $34,6 \pm 6,9$ в основній і групі порівняння відповідно.

Серед екстрагенітальної патології у обстежених жінок основної групи і групи порівняння звертала увагу поширеність залізодефіцитної анемії легкого і середнього ступеня тяжкості (42,6 % і 52,5 % відповідно при 16,7 % в контролі, $p < 0,01$) хронічних захворювань інфекційно-запального генезу (хронічний гайморит, ХОЗЛ, хронічний пієлонефрит). Одним із чинників, що можуть сприяти виникненню як фонових процесів шийки матки загалом, так і ЕЦЕ зокрема, є високий паритет – у 59,0 % пацієток основної групи і 63,9 % групи порівняння в анамнезі двоє і більше пологів через природні родові шляхи, які у 54,9% жінок із рецидивом ЕЦЕ ускладнились розривами шийки матки у пологах, що вірогідно

різниться від частоти даного ускладнення (6,7 %) у жінок контрольної групи ($p < 0,001$).

Для досліджуваної когорти пацієнок основної групи і групи порівняння характерною була значна частота як дисгормональної патології репродуктивної системи – дисменорея (19,7 % і 24,6 % відповідно), аномальні маткові кровотечі (18,0 % і 24,6 % відповідно), ретенційні кісти яєчника (19,7 %), нерегулярний менструальний цикл (МЦ) (18,0 % і 14,8 % відповідно), так і проліферативних доброякісних захворювань статевих органів – лейоміоми матки (21,3 % та 19,7 % відповідно), аденоміозу (14,8 % і 26,2%), патології ендометрія (22,1 % і 31,2 % відповідно).

При бактеріоскопічному дослідженні рівень лейкоцитів в мазках з цервікального каналу у пацієнок основної групи ($37,8 \pm 3,9$) та групи порівняння ($32,7 \pm 3,5$) виявився у 4 рази вищим, ніж у жінок групи контролю, де цей показник склав $8,8 \pm 1,5$ клітин у полі зору ($p < 0,0001$), що було підставою встановлення наявності ендocerвіциту. Достовірні відмінності виявлено поміж рівнями рН вагінального вмісту у пацієнок основної групи ($5,53 \pm 0,11$) і групи порівняння ($5,61 \pm 0,23$) ($4,06 \pm 0,11$ в групі контролю ($p < 0,05$)).

Аеробний вагініт (АВ) діагностовано у 34,4 % пацієнок основної групи і 32,8 % групи порівняння, у переважній більшості мав місце легкий ступінь (сума балів 3-4), у 3,3 % пацієнок основної групи та 6,6 % групи порівняння – важкий перебіг (сума балів > 6). Домінування морфотипу *Lactobacillus* spp. (сума балів від 0 до 3) мало місце тільки у 27,9 % пацієнок основної групи та 22,95 % групи порівняння при 83,3 % у жінок групи контролю ($p < 0,0001$). Бактеріальний вагіноз (БВ) (домінування морфотипів *G. vaginalis* і *Bacteroides* spp., сума балів > 6) діагностовано у 21,3 % пацієнок основної групи та 31,2 % пацієнок групи порівняння, у 4,9 % пацієнок основної групи та 6,6 %) – групи порівняння відзначено наявність ознак змішаного дисбіозу піхви.

У структурі мікрофлори у пацієнок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки та різними формами порушень стану мікробіоти піхви виявлено значний поліморфізм умовно-патогенних збудників. *Candida* spp. виділялись у 47,5 % пацієнок основної групи та 50,8 % – групи порівняння, *G. vaginalis* відповідно у 24,6 % і 29,5 %, *Enterococcus faecalis* – 18,0 % і 26,2 %, *Pseudomonas* spp. – у 27,9 % і 22,95 % відповідно, *S. aureus* – у 19,7 % пацієнок основної групи та 21,3 % – групи порівняння, *U. urealyticum* – 8,2 % і 14,8 % відповідно.

При цитологічному дослідженні у 81,96 % пацієнок основної групи та 78,7 % – групи порівняння виявлено запальні типи мазків (II тип за Папаніколау) при 16,7 % випадках у групі контролю ($p = 0,0171$ порівняно з основною групою, $p = 0,0016$ порівняно з групою порівняння), тоді як за системою Bethesda мазки класу NILM мали місце у 57,4 % випадків в основній групі і 67,2 % – у групі порівняння, а зміни класу ASC-US у 42,6 % і 32,8 % випадках відповідно.

Інфікування ВПЛ було виявлено у 6,7 % жінок групи контролю та у 39,3 % пацієнок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки, у 19,7 % пацієнок основної групи та 11,5 % пацієнок групи порівняння ідентифіковано одночасне ураження 3 або більше типами ВПЛ, що значно знижує швидкість елімінації вірусів та збільшує їх онкогенний потенціал. У пацієнок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки найчастіше

виявлялись 16-ий (30,4 %), 52-ий (16,3 %) і 18-ий тип (15,2 %), найрідше – 39-ий генотип ВПЛ (5,4 %) (рис.1).

Клінічно малозначиме вірусне навантаження (<3 Іg на 100 тис. клітин людини) мало місце на загал у 58,6 % пацієток основної групи і 63,2 % жінок групи порівняння з рецидивом ЕЦЕ шийки матки і ПВІ, значиме вірусне навантаження (>5 Іg на 100 тис. клітин людини) виявлено у 3 (10,4 %) випадках у пацієток основної групи та 10,5 % – у пацієток групи порівняння.

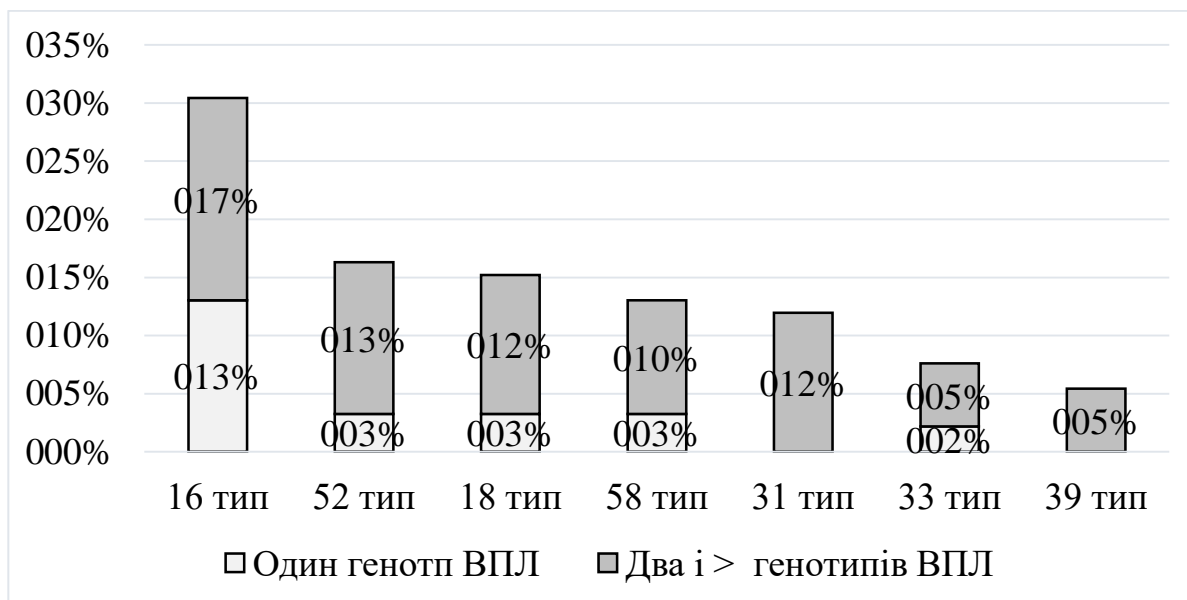


Рисунок 1 - Розподіл генотипів ВПЛ у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (%).

Адекватну кольпоскопічну картину виявлено у 35,3 % жінок із рецидивом ЕЦЕ шийки матки. Серед ознак аномальної кольпоскопічної картини у 31,2 % жінок основної групи та 27,9 % пацієток групи порівняння визначався нижній ацетобілий епітелій, ділянки ніжної мозаїки – у 21,3 % і 26,2 % відповідно, йоднегативні зони - у 19,7 % і 16,4 %, ніжна пунктуація у 19,7 % і 14,8 % відповідно. Оцінка кольпоскопічної картини за шкалою Swede показала низький ризик виявлення СІN (сума балів не перевищувала 5); у 18,3 % жінок основної групи та 13,1 % – групи порівняння (сума балів більше 5), що трактувалось як додаткове показання до проведення біопсії шийки матки.

Запальний генез рецидивування ектопії циліндричного епітелію шийки матки був підтверджений при патогістологічному дослідженні біоптатів шийки матки: ендocerвіцит у 73,8% пацієток основної групи і 60,7% – групи порівняння. Морфологічна картина рецидиву ЕЦЕ шийки матки характеризувалась гіперплазією (44,3 %) і паракератозом (45,9 %), що трактувалось як непряма ознака інфікування ВПЛ. У 27,9 % пацієток основної групи та 26,2 % групи порівняння виявлено склерозування підлеглої пластини сполучної тканини.

При аналізі результатів імуногістохімічного дослідження біоптатів шийки матки встановлено, що позитивна реакція Кі-67 відзначалась у 32,8 % випадках в основній групі та 37,7 % – у групі порівняння. Високий ступінь експресії Кі-67

(>50% зафарбованих клітин) не було виявлено в жодному випадку, відмічалась середня і низька експресія маркера проліферації. Позитивна фокальна реакція на маркер p16INK4a з позитивним фарбуванням переважно у клітинах базального та парабазального шарів мала місце у 4,9 % випадках в основній групі та 11,5 % – у групі порівняння (рис. 2).

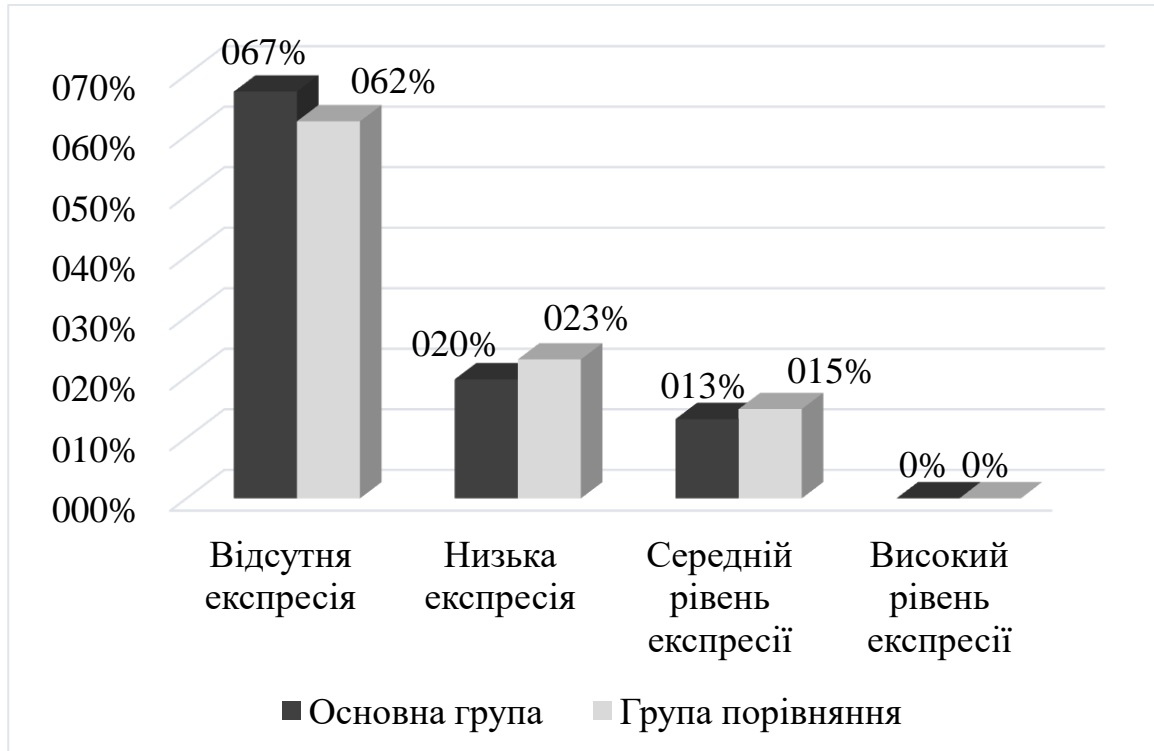


Рисунок 2 - Розподіл ступеню експресії маркера проліферації Кі-67 при імуногістохімічному дослідженні біоптатів пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки (%).

Рівень ФСГ у фолікулярну фазу МЦ у пацієток основної групи ($5,05 \pm 0,18$ мМО/мл) та групи порівняння ($4,76 \pm 0,17$ мМО/мл) виявився нижчим ($p=0,0013$ та $p=0,0001$ відповідно) у порівнянні з жінками групи контролю ($6,42 \pm 0,36$ мМО/мл), хоча і перебував у межах референтних значень. Вивчення рівнів стероїдних гормонів яєчника засвідчило про наявність відносних гіперестрогенемії, гіпопрогестеронемії та гіпертестостеронемії у 21,3 % пацієток основної групи і групи порівняння.

Рівні Ig A, Ig G та Ig M у сироватці крові у пацієток основної ($4,29 \pm 0,13$, $2,15 \pm 0,14$ і $16,26 \pm 0,87$ мг/мл відповідно) і групи порівняння ($4,69 \pm 0,19$, $2,19 \pm 0,14$ та $17,24 \pm 0,83$ мг/мл відповідно) виявились достовірно ($p<0,0001$) вищими за показники контролю ($2,62 \pm 0,20$, $1,09 \pm 0,09$ і $9,14 \pm 0,59$ мг/мл відповідно), незначно перевищуючи верхню межу референтних значень.

Дисгормональні зміни поєднувались як зі зростанням рівнів Ig A, Ig G та Ig M у сироватці крові ($p<0,0001$ порівняно з контролем), так і з дисбалансом про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові (зростання рівня ІЛ-8 ($p<0,0001$) при відсутності змін рівня ІЛ-10).

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

На I етапі лікування пацієнткам підгрупи 1А було призначено етіотропну терапію, що включала застосування вагінальних супозиторів на основі декспантенолу та хлоргексидину біглюконату в поєднанні з пероральним мультиштамовим пробіотиком, для корекції гормонального гомеостазу – рослинний негормональний препарат, який містить екстракти коренів лабазнику шестипелюсткового, петрушки кучерявої, селери, трав підмареннику справжнього, льонку звичайного і квіток нагідок. Для забезпечення оптимальних умов епітелізації шийки матки і стимуляції репаративних процесів на II етапі лікування призначали песарії на основі паростків пшениці звичайної протягом 10 днів у між менструальні дні впродовж 3 місяців.

Після завершення I етапу лікування контролювали стан біоценозу піхви, після завершенні II етапу – виконували кольпоскопію, цитологічне дослідження та оцінку стану вагінальної мікробіоти з детекцією ВПЛ через 3, 6 та 12 місяців.

З огляду на виявлений достатньо високий індекс папіломавірусного інфікування та наявність відповідних вірус-індукованих змін шийки матки у пацієнток підгрупи 1В у лікувальну програму було введено виконання кріодеструкції патологічно зміненої ділянки шийки матки; для підготовки до даної інтервенції у комплекс лікувальних заходів було включено призначення препаратів на основі індол-3-карбінолу та епігалло-катехін-3-галлату та супозиторіїв з декспантенолом і хлоргексидину біглюконатом у передопераційному періоді з контролем стану біоценозу піхви та бактеріоскопічним дослідженням.

Після виконання кріодеструкції з метою створення оптимальних умов для репарації шийки матки призначали песарії на основі паростків пшениці звичайної. Кольпоскопічний контроль епітелізації дефекту шийки матки здійснювався на 7, 14, 21 та 30 добу після кріохірургічного лікування.

Надалі тактика ведення даної групи пацієнток відповідала такій у пацієнток 1А підгрупи.

Пацієнтки підгрупи 2А (n=31) групи порівняння першочергово отримували вагінально супозиторії на основі повідон-йоду двічі на день протягом 2 тижнів та перорально комбінований препарат, що містить *Vacillus coagulans* (*Lactobacillus sporogenes*) 12×10^7 , фолієву кислоту (1,5 мг), вітамін В₁₂ (15 мкг) по 1 капсулі на день протягом 2 тижнів; після чого супозиторії з метилурацилом (500 мг) інтравагінально на ніч протягом 10 днів на місяць (з початком прийому відразу після завершення чергової менструації) впродовж 3 місяців. Пацієнткам підгрупи 2В (n=30) за 2 тижні до кріохірургічного лікування призначали ректальні супозиторії з рекомбінантним інтерфероном α -2b (1 500 000 МО) 2 рази на добу протягом 10 днів; за 10 днів до деструкції - вагінальні супозиторії з повідон-йодом; з 5-ої доби після втручання – супозиторії з метилурацилом (500 мг) інтравагінально по 1 супозиторію на ніч протягом 10 днів.

При клінічній оцінці ефективності I етапу лікування у пацієток підгруп 1А і 2А, де домінуючими виступали явища ендocerвіциту та порушення стану мікробіоти піхви, відзначено подібну редукцію скарг та ефективну деконтамінацію слизових оболонок піхви. В обох підгрупах відзначено нормалізацію показників біоценозу піхви ($p < 0,05$ порівняно зі значеннями до лікування), зменшення кількості лейкоцитів ($p = 0,0159$) та відновлення нормального рівня рН піхвового середовища ($p = 0,0009$) після лікування. У пацієток підгрупи 1В відзначено достовірно ($p = 0,0001$) меншу тривалість лімфореї – у середньому $20,9 \pm 0,3$ днів при $23,9 \pm 0,7$ у пацієток підгрупи 2В. Відторгнення коліквацийного струпа у пацієток підгрупи 1В наступало у середньому на $7,8 \pm 0,2$ добу при $8,9 \pm 0,3$ добі у пацієток підгрупи 2В ($p < 0,05$). Загальна площа дефекту на 1-шу добу після кріолікування у пацієток обох підгруп була приблизно однаковою і становила – $3,33 \pm 0,03$ см² у жінок підгрупи 1В та відповідно $3,32 \pm 0,17$ см² у підгрупі 2В, однак у пацієток підгрупи 1В повна епітелізація була досягнута швидше – в середньому на $28,6 \pm 0,3$ добу при $32,6 \pm 0,5$ добу у пацієток підгрупи 2В ($p < 0,001$).

Найбільш суттєве зниження детекції ВПЛ відбулось через 6 місяців після отриманого лікування з достовірно ($p = 0,0380$) нижчою частотою виявлення папіломавірусу у пацієток основної групи (рис. 3).

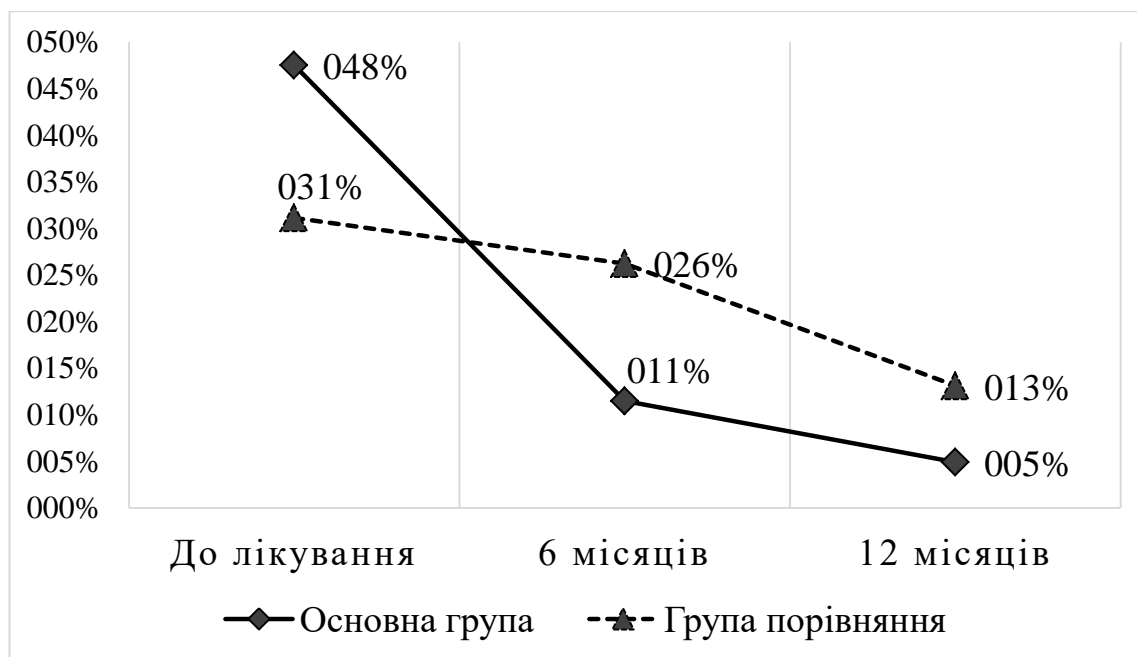


Рисунок 3 - Динаміка елімінації ВПЛ у жінок клінічних груп після лікування, %.

Цитологічної норми за Папаніколау вдалось досягти у 80,3 % пацієток основної групи та 63,9 % пацієток групи порівняння ($p = 0,0443$), що визначалось збільшенням частки мазків I типу (підвищення частки класу NILM системою Bethesda).

Кольпоскопічний моніторинг через 3 місяці після завершення лікування показав повну епітелізацію шийки матки 72,1 % пацієток основної групи та у 52,5 % – групи порівняння ($p = 0,0256$); через 6 місяців – у 78,7 % і 62,3 % ($p = 0,0481$), а через 12 місяців – у 93,4 % і 86,9 % відповідно ($p > 0,05$). Оцінка результатів кольпоскопії згідно шкали Swede підтвердила позитивний ефект лікування,

оскільки середня сума балів у пацієток основної групи склала $2,46 \pm 1,03$, тоді як у 3,3 % пацієток групи порівняння склала 5 балів.

Індекс ефективності лікування (ІЕЛ) у пацієток основної групи склав 84,6 %, а в групі порівняння – 65,95 % ($p=0,0153$). Ранній рецидив ЕЦЕ шийки матки (протягом 1,5 років спостереження) не був виявлений у пацієток основної групи, тоді як у групі порівняння рецидив ЕЦЕ мав місце у 9,8 % жінок.

Запропонована діагностично-лікувальна програма ведення пацієток з рецидивуючою ЕЦЕ шийки матки на тлі інфікування ВПЛ та порушень біоценозу піхви дозволила забезпечити досягнення як суб'єктивного лікувального ефекту (значима редукція скарг), так і нормалізації стану біоценозу піхви, пришвидшити епітелізацію шийки матки, сприяла підвищенню елімінації ВПЛ та, відповідно, нормалізації цитологічних і імуно-гормональних показників у порівнянні із традиційними схемами ведення.

ВИСНОВКИ

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

1. Рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки частіше реєструється у жінок раннього та активного репродуктивного віку (71,9 %). Чинниками ризику рецидивування ектопії циліндричного епітелію шийки матки є 2 та більше пологів в анамнезі (ВШ 6,11; 95% ДІ: 3,68-10,15, $p=0,0012$), гінекологічні захворювання дисгормонального генезу (ВШ 7,53; 95% ДІ: 2,94-19,31, $p=0,0338$), хронічні запальні захворювання статевих органів (ВШ 13,83; 95% ДІ: 5,46-35,03, $p=0,0080$), внутрішньоматкові інструментальні втручання (ВШ 2,96; 95% ДІ: 2,04-4,29, $p=0,0063$), оперативні втручання на органах малого тазу (ВШ 4,27; 95% ДІ: 2,04-8,91, $p=0,0469$), симптомний, маніфестативний перебіг ектопії циліндричного епітелію шийки матки (ВШ 2,19; 95% ДІ: 1,60-3,00, $p=0,0172$), дисбіотичні процеси статевих органів (ВШ 2,76; 95% ДІ: 1,77-4,31, $p=0,0260$).

2. Рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки виникає на тлі кольпітів змішаної етіології зі значним поліморфізмом мікроорганізмів (аеробний вагініт), ендocerвіцитів, порушень мікробіоти піхви (бактеріальний вагіноз) зі змінами рН вагінального вмісту (зсув до $5,61 \pm 0,23$) та скороченням пулу лактобактерій. У 39,3% пацієток рецидив ектопії супроводжується папіломавірусним інфікуванням з детекцією більш ніж у третині випадків трьох генотипів папіломавірусу з переважанням високоонкогенних генотипів – 16 (30,4%), 52 (16,3%), 18 (15,2%) генотипів.

3. У пацієток із рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки виявлено значну частоту дисгормональної патології репродуктивних органів: патологія ендометрію - 26,6% ($p=0,0028$ порівняно з контролем), лейоміома матки - 20,5% ($p=0,0051$ порівняно з контролем), аденоміоз матки - 20,5% ($p=0,0008$

порівняно з контролем), ретенційні кісти яєчника - 19,7% ($p=0,0090$ порівняно з контролем), зміни гормонального балансу з переважанням відносних гіперестрогенемії, гіпертестостеронемії протягом менструального циклу ($p<0,05$). Дисгормональні зміни поєднуються зі зростанням рівнів Ig A, Ig G та Ig M у сироватці крові ($p<0,0001$ порівняно з контролем) і дисбалансом про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові (зростання рівня IL-8 ($p<0,0001$) при відсутності змін рівня IL-10).

4. Адекватна кольпоскопічна картина виявлена у 35,3% жінок із рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки, аномальна – у 64,7%, з площею ектопії більше 2 см² у 56,6% випадків. Нормальна цитологічна картина (I тип за Папаніколау і NIL за системою Bethesda) мала місце у 19,7 % пацієнток, II тип за Папаніколау (ASC-US за системою Bethesda) – у 80,3 % випадках. Запальний генез рецидивування ектопії циліндричного епітелію шийки матки був підтверджений при патогістологічному дослідженні біоптатів шийки матки (цервіцит у 73,8% пацієнток основної групи і 60,7% – групи порівняння). Морфологічна картина рецидиву ектопії циліндричного епітелію шийки матки характеризувалась гіперплазією (44,3 %) і паракератозом (45,9 %) багат шарового плоского епітелію, а імуногістохімічні дослідження засвідчили у 35,3 % активацію проліферативних процесів (позитивна експресія Ki-67, фокальна позитивна реакція на p16INK4a у 8,2%).

5. Застосування диференційованих діагностично-лікувальних алгоритмів дозволило забезпечити більш швидку повну редукцію скарг, пришвидшити епітелізацію шийки матки, підвищити рівень елімінації вірусу папіломи людини, нормалізацію цитологічних, кольпоскопічних, імуно-гормональних показників у порівнянні із традиційними схемами ведення, що в цілому зумовило індекс ефективності лікування 84,6% в основній групі при 65,95 % в групі традиційного лікування ($p<0,05$), попередити відсутність рецидиву ектопії циліндричного епітелію шийки матки за час спостереження (1,5 року) в основній групі при 9,8% випадків рецидиву в групі порівняння.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діагностичний етап алгоритму ведення пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки повинен включати оцінку чинників виникнення рецидиву на основі визначення стану мікробіоти піхви, ВПЛ-інфікування; гормонального гомеостазу, прицільну біопсію шийки матки з імуногістохімічним дослідженням біоптатів з оцінкою експресії Ki-67, p16INK4a.

2. Лікувальний етап ведення пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки має передбачати нормалізацію мікробіоти піхви, імуно-гормонального гомеостазу, елімінацію ВПЛ, оптимізацію процесів епітелізації шийки матки.

3. Неінвазійне лікування рецидиву ЕЦЕ шийки матки має проводитись з послідовним використанням у першому менструальному циклі топічної терапії з використанням песаріїв антисептичної (з урахуванням ідентифікованих мікробних асоціацій) і репаративної дії з паралельним прийомом мультиштамового

перорального пробіотику протягом 2 тижнів, з наступним використанням протягом 10 днів в між менструальний період впродовж 3 місяців песаріїв на основі екстракту паростків пшениці звичайної і комплексного фітопрепарату, що містить екстракти коренів лабазнику шестипелюсткового, петрушки кучерявої, селери, трав підмареннику справжнього, льонку звичайного і квіток нагідок.

4. У разі вибору інвазійного методу лікування рецидиву ектопії циліндричного епітелію шийки матки за 2 тижні до втручання проводиться топічна терапія з використанням песаріїв антисептичної (з урахуванням ідентифікованих мікробних асоціацій) дії, з паралельним початком і наступним 3-х місячним прийомом препарату на основі індол-3-карбінолу та епігаллокатехін-3-галлату по 1 капсулі тричі на добу. З 5-ої доби після втручання застосовуються песарії репаративної дії 1 раз на добу інтравагінально протягом 10 днів.

5. Додатково пацієнткам з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки для нормалізації імунних та метаболічно-гормональних порушень рекомендується застосування багатокомпонентного рослинного негормонального фітопрепарату, що містить екстракти коренів лабазнику шестипелюсткового, петрушки кучерявої, селери, трав підмареннику справжнього, льонку звичайного і квіток нагідок по 30 крапель препарату тричі на добу протягом 3 місяців.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пирогова ВІ, Мазур ЮЮ, Шурпяк СО, Малачинська МЙ. Оцінювання ефективності препарату Поліжинакс у лікуванні змішаних бактеріальних вагінітів у жінок з ектопією шийки матки. *Здоров'є жінчини*. 2016; 4 (110):102-7. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)*.

2. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Сучасні погляди на рецидивування ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016; 4(1): 42-6 *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)*.

3. Пирогова ВІ, Мазур ЮЮ, Шурпяк СО. Оптимізація тактики ведення пацієнток з ускладненою ектопією шийки матки. *Здоров'є жінчини*. 2017; 3 (119): 86-92. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)*.

4. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Репаративна терапія при рецидивах ускладненої ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. *Здоров'є жінчини*. 2017; 10 (126) : 58-62. *(Здобувачем самостійно проведено клінічні дослідження, узагальнення результатів дослідження, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку)*.

5. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Особливості тактики ведення пацієнток з ектопією шийки матки на тлі аеробного вагініту. *Здоров'є жінчини*. 2018; 4 (130): 23-29. *(Здобувачем самостійно проведено клінічні дослідження, аналіз й узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)*.

6. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Оцінка стану біоценозу піхви у пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки в умовах інфікування

вірусом папіломи людини. Здоров'є жінки. 2018; 6 (132): 37-41. *(Здобувачем самостійно проведено клінічні дослідження, аналіз й узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

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

8. Mazur YuYu, Pyrohova VI. Analysis of complicated cervical ectopy clinical course and recurrence. «EUREKA: Health Sciences». 2018; 1:17-26 *(Здобувачем самостійно проведено клінічні дослідження, аналіз й узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

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

10. Мазур ЮЮ. Перспективи застосування препарату «Фемхіл» для оптимізації лікування рецидиву ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Тези X Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної медицини»; Запоріжжя, 25 листопада 2016. Запоріжжя, 2016. С. 40-41.

11. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Кольпоскопові особливості шийки матки у жінок репродуктивного віку із вперше виниклою та рецидивом ектопії шийки матки. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; Полтава 9 грудня 2016. Полтава; 2016. С.73-74. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз результатів дослідження, підготовка до друку).*

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

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

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

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

16. Мазур ЮЮ, Пирогова ВІ. Патоморфологічні характеристики рецидивуючої ускладненої ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної

конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; Тернопіль, 1-2 березня 2018; Тернопіль; 2018. С.80-81 (*Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз результатів дослідження, підготовка до друку*).

17. Mazur YuYu. Immune status peculiarities in patients with recurrent complicated cervical ectopy. Матеріали 72-ї Научно-практической конференції студентів-медиків и молодих учених с міжнародним участієм «Актуальные проблемы современной медицины»; Самарканд 11-12 мая 2018. Самарканд; 2018. С. 293.

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

АНОТАЦІЯ

Мазур Ю. Ю. Особливості перебігу та профілактика рецидивування ектопії шийки матки в умовах порушень мікробіоти піхви та папіломавірусного інфікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія (022 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2019. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2019.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування та зниженню частоти рецидивів ЕЦЕ шийки. Представлено нові аспекти патогенезу рецидиву ектопії циліндричного епітелію шийки матки, які полягають у розвитку морфологічних змін епітелію на тлі негативного комплексного впливу порушень мікробіоти піхви зі значним поліморфізмом асоціацій мікроорганізмів і папіломавірусним інфікуванням, дисбалансу стероїдних гормонів яєчника, дисгормональної проліферативної патології репродуктивних органів, зниження гуморального імунітету і дисбалансу про- і протизапальних цитокінів. Встановлено, що особливістю рецидиву ектопії циліндричного епітелію шийки матки є розвиток склерозування підлеглої пластинки сполучної тканини, гіперплазія і кератоз багатошарового плоского епітелію. Доведено, що у 35,3% при рецидиві ЕЦЕ шийки матки виявляється позитивна експресія Ki-67 переважно в клітинах базального та парабазального шарів, з фокальною позитивною реакцією p16INK4a у 8,2%, що свідчать про активацію проліферативних процесів. Встановлено порівняльні аспекти структури генітальної і соматичної захворюваності у пацієнток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки. Представлено основні переваги диференційованих діагностично-лікувальних алгоритмів лікування рецидивів ЕЦЕ шийки матки, які дозволили досягнути індексу ефективності 84,6% проти 68,9 % при рутинній практиці.

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

АННОТАЦИЯ

Мазур Ю. Ю. Особенности течения и профилактика рецидивирования эктопии шейки матки в условиях нарушений микробиоты влагалища и папилломавирусного инфицирования. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (022 – Охрана здоровья). – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2019. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2019.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения и снижению частоты рецидивов ЭЦЭ шейки. Представлены новые аспекты патогенеза рецидива ЭЦЭ шейки матки, которые заключаются в развитии морфологических изменений эпителия на фоне негативного комплексного воздействия нарушений микробиоты влагалища со значительным полиморфизмом ассоциаций микроорганизмов и папилломавирусным инфицированием, дисбаланса стероидных гормонов яичника, дисгормональной пролиферативной патологии репродуктивных органов, снижения гуморального иммунитета и дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов. Установлено, что особенностью рецидива эктопии цилиндрического эпителия шейки матки является развитие склерозирования подлежащей пластинки соединительной ткани, гиперплазия и кератоз многослойного плоского эпителия. Доказано, что в 35,3% при рецидиве ЭЦЭ шейки матки обнаруживается положительная экспрессия Ki-67, преимущественно в клетках базального и парабазального слоев, с фокальной положительной реакцией p16INK4a в 8,2%, свидетельствующие об активации пролиферативных процессов. Установлены сравнительные аспекты структуры генитальной и соматической заболеваемости у пациенток с рецидивом ЭЦЭ шейки матки. Представлены основные преимущества дифференцированных диагностических и лечебных алгоритмов лечения рецидивов ЭЦЭ шейки матки, которые позволили достичь индекса эффективности 84,6% против 68,9 % при рутинной практике.

Ключевые слова: рецидив эктопии цилиндрического эпителия шейки матки, вирус папилломы человека, микробиота влагалища, иммуногистохимия.

SUMMARY

Mazur Yu. Yu. Features of the course and prevention of recurrent cervical ectopy in conditions of violations of vaginal microbiota disturbances and human papillomavirus infection. – On the rights of manuscripts.

Thesis on competition of scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology (022 – Health Protection). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Lviv, 2019. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2019.

The thesis is devoted to increasing the effectiveness of treatment and reducing the frequency of recurrent cervical ectopy. New aspects of the pathogenesis of recurrent

cervical ectopy are presented. They consist in the development of morphological changes of the epithelium against the background of the negative complex effects of violations of the vaginal microbiota with significant polymorphism of microbial associations and human papillomavirus infection; imbalance of steroid hormones of the ovary; dyshormonal proliferative pathology of the reproductive organs; reduction of humoral immunity and imbalance of pro-and anti-inflammatory cytokines.

It has been established that cervical ectopy relapse is more often registered in women of early and active reproductive age (in 71.9% of the surveyed). The leading role in the recurrence of the cervical ectopy is played by the presence of 2 or more labors in the history (OR = 6.11; 95% CI: 3.68-10.15, $p = 0.0012$), gynaecological dyshormonal diseases (OR = 7.0; 95% CI: 2.94-19.31, $p = 0.0338$) and gynaecological inflammatory diseases (OR = 13.83; 95% CI: 5.46-35.03; $p = 0.0080$), laparoscopic and laparotomic interventions on the pelvic organs (OR = 4.27; 95% CI: 2.04-8.91; $p = 0.0469$); symptomatic course of cervical ectopy (OR = 2.19; 95% CI: 1.60-3.00, $p = 0.0172$), dysbiotic processes of genital organs (OR = 2.76; 95% CI: 1.77-4.31, $p = 0.0260$).

The relapse of cervical ectopy occurs on the background of colpitis, cervicitis; violations of the vaginal microbiota with significant polymorphism of microbial associations; changes in vaginal pH with reduction of lactobacilli pool; and papillomavirus infection in 39.3% cases. Cervical ectopy relapse develops on the background of relative hyperestrogenemia in combination with relative hypertestosteronemia and dyshormonal pathology of reproductive organs (pathology of endometrium 26.6%, uterine fibroids 20.5%, and adenomyosis 20.5%, and ovary cysts 19.7%) in conjunction with the imbalance of humoral immunity, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

It was established that the peculiarity of the recurrence cervical ectopy is the development of sclerosis of the underlying connective tissue plate, hyperplasia and keratosis of multi-layered flat epithelium. It was proved that in 35.3% with recurrent cervical ectopy, positive expression of Ki-67 was found, mainly in the cells of the basal and parabasal layers, with a focal positive response to p16INK4a at 8.2%, which indicates the activation of proliferative processes in the affected epithelium.

Comparative aspects of the structure of genital and somatic morbidity in patients with recurrent cervical ectopy have been established. The main advantages of differentiated diagnostic and treatment algorithms for treating recurrent cervical ectopy are presented, which allowed achieving an efficiency index of 84.6 % versus 68.9 % during routine practice.

Keywords: recurrent cervical ectopy, human papillomavirus, vaginal microbiota, immunohistochemistry.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AB	–	аеробний вагініт
БВ	–	бактеріальний вагіноз
ВПЛ	–	вірус папіломи людини
ВШ	–	відношення шансів
ДІ	–	довірчий інтервал
ЕЦЕ	–	ектопія циліндричного епітелію
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ПВІ	–	папіломавірусне інфікування
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
РШМ	–	рак шийки матки
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
CIN	–	cervical intraepithelial neoplasia

Підписано до друку 04.03.2019 р. Замовл. № 062.
Формат 60x90 1/16 ум. друк. арк. 0,8 друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

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

