

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАШИР НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 618.146-06:618.39-084

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ
У ЖІНОК ІЗ РІЗНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



Н. В. Машир

Науковий керівник: Вдовиченко Юрій Петрович, чл.-кор. НАМН
України, доктор медичних наук професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Машир Н. В. Профілактика невиношування вагітності у жінок із різною патологією шийки матки. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; 2023.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти невиношування вагітності у жінок із різною патологією шийки матки на підставі вивчення клініко-інструментальних та мікробіологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: оцінити структуру патології шийки матки у вагітних жінок, а також рівень поєднаних форм; з'ясувати основні кольпоскопічні особливості у вагітних жінок із патологією шийки матки; представити результати цитологічного обстеження вагітних жінок із патологією шийки матки; показати сумарну частота та структуру супутньої генітальної захворюваності у жінок з патологією шийки матки; удосконалити та показати ефективність алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різною патологією шийки матки. Об'єкт дослідження – невиношування вагітності, гестаційні ускладнення. Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів у жінок із різною патологією шийки матки. Методи дослідження – клінічні, кольпоскопічні, цитологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

Установлено нові аспекти патогенезу невиношування вагітності у жінок із різною патологією шийки матки, які полягають у негативному впливі запальних на травматичних змін цервікального каналу на розвиток фетоплацентарного комплексу та мікробіологічні показники, що корелює з клінікою загрози переривання, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода та несприятливими перинатальними наслідками. Показано, що при поєднаних формах патології шийки матки має місце високий рівень невиношування вагітності, а при її пролонгації розвивається плацентарна дисфункція, передчасні пологи та перинатальна патологія. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із різною патологією шийки матки на підставі використання направленої медикаментозної корекції. Вивчено клініко-анамнестичні особливості в жінок із різною патологією шийки матки та встановлені провідні фактори ризику. Показано вплив різних форм патології шийки матки на клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки розродження. Представлені найбільш інформативні клініко-інструментальні та мікробіологічні маркери з метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів у різні триместри вагітності. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різною патологією шийки матки щодо зниження частоти невиношування та перинатальної патології. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2020 по 2023 роки. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 160 жінок із різною патологією шийки матки, з яких 30 отримували загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи та 30 – удосконалений нами алгоритм,

40 вагітних жінок складала контрольну групу. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертантки викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, у публікації в спів-авторстві внесок дисертантки був визначальним, а також в тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни.

Результати проведених досліджень свідчать, що у структурі патології шийки матки у вагітних жінок переважали гіпертрофія шийки матки (57,0%) та ектопія шийки матки (53,0%) у порівнянні із рубцевою деформацією (31,0%), ектропіоном (18,0%) та поліпами цервікального каналу (6,0%). Рівень поєднаних варіантів склав 65,0% відповідно. Провідними кольпоскопічними особливостями у вагітних жінок із патологією шийки матки були високий рівень (58,0%) аномальної кольпоскопічної картини: пунктація (ніжна і груба), мозаїка (ніжна і груба), ацетобілий епітелій і йоднегативні ділянки. Крім того, пунктація визначалася у 20,0% пацієток як йоднегативна ділянка, вкрита однаковими за розміром червоними крапками. Ніжна пунктація характеризувалася дрібними, однаковими, рівномірно розташованими крапками; груба – крупними, рельєфними, нерівномірними крапками. Червоні крапки були сполучнотканинними сосочками багат шарового плоского епітелію, в яких візуалізуються петлі капілярів (васкуляризація атипії епітелію). Мозаїка мала місце в 17,0% вагітних і виглядала як багатокутні ділянки, розділені червоними нитками капілярів. Ніжна мозаїка в 9,0% нагадувала сітчасту мармуровість, не підносилася над довколишніми тканинами, а груба мозаїка в 8,0% схожа на «бруківку» і була острівцями різної

величини і форми з вираженими борознами інтенсивно червоного кольору. Грубі зміни на шийці матки у вигляді товстої лейкоплакії, густого ацетобілого піднесеного епітелію, з грубою мозаїкою і пунктацією мали місце в 8,0% вагітних. Серед результатів цитологічного обстеження вагітних жінок із патологією шийки матки слід відмітити наявність мазків I типу (PAP I) у 33,0% пацієнок з переважанням клітин проміжних шарів; великої кількості човноподібних клітин середніх розмірів, при цьому спостерігався активний цитоліз клітин, про який свідчила велика кількість «голих ядер», клітинного детриту й обривків цитоплазми. Відмічена велика кількість паличок Додерлейна, а цитолізу піддавався переважно проміжний шар клітин, що містить в цитоплазмі багато глікогену, поверхневі клітини не змінювалися. Запальні зміни II типу (PAP II), що характеризуються незначною зміною клітинних елементів у вигляді збільшення ядер і появою клітин метаплазованого епітелію, були виявлені в 67,0% вагітних. Цитологічні особливості мазків при інфекційних ушкодженнях шийки матки залежали від вигляду збудника і тривалості запального процесу. При неспецифічному запаленні в мазках виявлялися багаточисельні поліморфноядерні лейкоцити, гістіоцити, незрідка плазматичні клітини і лімфоцити. Сумарна частота супутньої генітальної захворюваності у жінок з патологією становила 56,0%; серед різних нозологічних форм переважали хронічні запальні процеси ендометрія та придатків матки (42,0%); інфекції, що передаються статевим шляхом (37,0%) та порушення менструальної функції (20,0%). З метою своєчасної діагностики патологічних змін шийки матки необхідно на прегравідарному етапі проводити динамічні кольпоскопічні, цитологічні та мікробіологічні обстеження. Це дозволяє своєчасно проводити лікувально-профілактичні заходи та попереджати настання вагітності на фоні запальних та посттравма-

тичних змін шийки матки. Використання удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити частоту невиношування вагітності (з 16,7 до 6,7%); загрози переривання вагітності у I триместрі (з 23,3 до 13,3%); бактеріального вагінозу (з 10,0 до 3,3%); кандидозу (з 6,7 до 3,3%); загрози переривання у II триместрі (з 43,3 до 23,3%); плацентарної дисфункції (з 33,3 до 20,0%); затримки росту плода (з 13,3 до 6,7%); патологічного прелімінарного періоду (з 43,3 до 30,0%); передчасного розриву амніотичних оболонок (з 30,0 до 16,7%); частота термінових пологів збільшилася на 6,7%, а передчасних – знижувалася на 6,7% відповідно.

Ключові слова: патологія шийки матки, вагітність, пологи, профілактика.

ANNOTATION

Mashyr N. V. Prevention of miscarriage in women with various pathologies of the cervix. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2023.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of miscarriage of pregnancy for women with different pathology of cervix on the basis of study clinical-and-instrumental and microbiological features, and also improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to estimate the structure of pathology

of cervix for expectant mothers, also level of the united forms; to find out basic colposcopic features for expectant mothers with pathology of cervix; to present the results of cytological inspection of expectant mothers with pathology of cervix; to rotin total frequency and structure of concomitant genital morbidity for women with pathology of cervix; to perfect and rotin efficiency of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with different pathology of cervix. A research object is miscarriage of pregnancy, gestational complications. The article of research is motion of pregnancy and births for women with different pathology of cervix. Research methods – clinical, colposcopic, cytological, microbiological, morphological and statistical.

Set new aspects of prevention of miscarriage of pregnancy for women with different pathology the cervix, which consist in negative influence of inflammatory on traumatic changes of cervical canal on development of fetoplacental complex and microbiological indexes, that correlates with the clinic of threat of breaking, premature births, placenta disfunction, delay of development of fetus and unfavorable perinatal consequences. It is rotined that at the united forms of pathology of cervix takes place high level of miscarriage of pregnancy, and placenta disfunction, premature births and perinatal pathology, develops during its prolongation. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with different pathology of cervix on the basis of the use of the directed medicinal correction. It is studied clinical-and-anamnestic features for women with different pathology of cervix and the leading factors of risk are set. Influence of different forms of pathology of cervix is rotined on clinical motion of pregnancy, births and perinatal consequences of delivery. Most informing is presented clinical-and-instrumental and microbiological markers with the purpose of control

after efficiency of treatment-and-prophylactic measures in the different trimesters of pregnancy. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures is improved and inculcated for women with different pathology of cervix in relation to the decline of frequency of miscarriage and perinatal pathology. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2020 to 2023. It is conducted an author clinical-and-laboratory and functional inspection 160 women with different pathology of cervix, from what 30 got the generally accepted diagnostic and treatment-and-prophylactic measures and 30 – an algorithm is improved by us, 40 expectant mothers made a control group. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, the algorithm of treatment-and-prophylactic measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree set in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch a scientific and practical novelty.

The results of the conducted researches testify that in the structure of pathology of cervix for expectant mothers the hypertrophy of cervix (57.0%) and ectopia of cervix (53.0%) prevailed in comparing to cicatricial deformation (31.0%), ectropion (18.0%) and polypuses of cervical canal (6.0%). A level of the united variants is 65.0% respectively. Expectant mothers with pathology of cervix have a high level (58.0%) of anomalous colposcopic picture leading colposcopic features: punctation (delicate and rough), mosaic (delicate and rough), acetowhite epithelium and iodine-negative areas. In addition, punctation is determined in 20.0% patients as a iodine-negative area, covered by identical on a size red points. Delicate punctation is characterized by shallow, identical, equispaced points; rough – by large, relief, uneven

points. Red points were connective tissue baby's dummies of multi-layered flat epithelium, the loops of capillaries are visualized in which (vascularization of atypia of epithelium). A mosaic takes place in 17.0% pregnant and looks as polygonal areas, part the red filaments of capillaries. A delicate mosaic in 9.0% reminds reticulated marbleness, did not overpeer above near-by fabrics, and a rough mosaic in 8.0% looks like a «roadway» and was the small islands of different size and form with the expressed furrows intensively red color. Rough changes are on the cervix as thick leukoplakia, thick acetowhite epithelium which overpeers, with a rough mosaic and punctation take place in 8.0% pregnant. Among the results of cytological inspection of expectant mothers with pathology of cervix it follows notices presence of strokes of I of type (PAP I) in 33.0% patients with predominance of cages of intermediate layers; large quantity of boatlike cages of middle sizes, here was an active cytolysis of cages, which plenty of «bare kernels», cellular detritus and snatches of cytoplasm testified to. Plenty of sticks of Doderleyrna is marked, and the mainly intermediate layer of cages, which contains in a cytoplasm much hepatin, was added a cytolysis, superficial cages did not change. Inflammatory changes II to the type (PAP II), that characterized by the insignificant change of cellular elements as an increase of kernels to appearance of cages of metaplastic epithelium, were discovered in 67.0% pregnant. Cytological of feature of strokes at the infectious damages of cervix depend on the type of exciter and duration of inflammatory process. At heterospecific inflammation numerous polymorphnonuclear leucocytes, histiocytes, appeared in strokes, quite often plasmatic cages and lymphocytes. Total frequency of concomitant genital morbidity for women with pathology is 56.0%; among different nosology forms chronic inflammatory processes to endometrium prevail and additions of uterus (42.0%); infections which are passed by a sexual way (37.0%) and

violation of menstrual function (20.0%). With the purpose of timely diagnostics of pathological changes of cervix it is necessary on the pregravid stage to conduct dynamic colposcopic, cytological and microbiological inspections. It allows in good time to conduct treatment-and-prophylactic measures and warn the offensive of pregnancy on a background the inflammatory and post-traumatic changes of cervix. The use of the improved algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures allows to reduce frequency of miscarriage of pregnancy (from 16.7 to 6.7%); threats of terminating pregnancy in I trimester (from 23.3 to 13.3%); bacterial vaginosis (from 10.0 to 3.3%); candidiasis (from 6.7 to 3.3%); threats of breaking are in a II trimester (from 43.3 to 23.3%); placenta disfunction (from 33.3 to 20.0%); delays of growth of fetus (from 13.3 to 6.7%); pathological preliminary period (from 43.3 to 30.0%); premature break of amniotic shells (from 30.0 to 16.7%); frequency of urgent births is increased on 6.7%, and premature – goes down on 6.7% respectively.

Keywords: pathologies of cervix, pregnancy, births, prophylaxis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Машир НВ. Вплив патології шийки матки на перебіг вагітності. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:67-70.

2. Машир НВ. Етіопатогенетичні особливості рецидивуючих фонових захворювань шийки матки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;2:42-6. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-02-7

3. Машир НВ. Профілактика невиношування вагітності у жінок з патологією шийки матки в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;4:14-22. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-2

4. Salmanov AG, Artyomenko V, Mashyr NV. Cervicitis as a cause of preterm birth in women. Wiad Lek. 2022;75(11 p2):2715-21. DOI: 10.36740/WLek202211201.

5. Машир НВ. Особливості перебігу вагітності у жінок із патологією шийки матки. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород). 2020;39:109.

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПИТАНЬ ПРОФІЛАКТИКИ	
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК	
ІЗ РІЗНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ	20
1.1 Сучасні уявлення про патологічні процеси шийки матки	
і невиношування вагітності.....	20
1.1.1 Зміни шийки матки при вагітності.....	24
1.1.2 Чинники ризику розвитку захворювань шийки матки.....	26
1.1.3 Класифікація захворювань шийки матки	32
1.1.4 Сучасні методи діагностики захворювань шийки матки.....	37
1.2 Сучасні принципи лікування доброякісних захворювань	
шийки матки у вагітних та профілактика невиношування.....	45
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1 Клінічна характеристика обстежених жінок.....	56
2.2 Методи дослідження.....	63
РОЗДІЛ 3	
ЧАСТОТА І СТРУКТУРА ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ	
ШИЙКИ МАТКИ.....	68
3.1 Чинники ризику розвитку доброякісних захворювань	
шийки матки	68
3.2 Роль уrogenітальної інфекції в розвитку доброякісних	
захворювань шийки матки	79
3.3 Результати цитологічного та кольпоскопічного скринінгу.....	84

РОЗДІЛ 4

ПРОФІЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК

ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ 92

4.1 Клінічна характеристика обстежених жінок..... 92

4.2 Особливості перебігу вагітності та пологів..... 97

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 107

ВИСНОВКИ..... 123

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 126

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 127

ДОДАТКИ..... 154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- БПЕ – багатошаровий плоский епітелій
- ВПГ – вірус простого герпесу
- ВПЛ – вірус папіломи людини
- ЗПСШ – захворювання, які передаються статевим шляхом
- ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
- ІЦН – істміко-цервікальна недостатність
- ІФА – імуноферментний аналіз
- ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція
- ШМ – шийка матки
- ЦМВ – цитомегаловірус
- ЦПК – цервікальна плоскоклітинна карцинома
- CD3 – Т-лімфоцити
- CD4 – Т-хелпери
- CD8 – Т-супресори
- CD20 – В-лімфоцити
- CD95 – апоптоз
- CD16 – НК-клітини
- CD25 – рецептор до ІL-2
- CD71 – рецептор проліферації

ВСТУП

Актуальність теми

Проблема невиношування вагітності є однією з найбільш важливих в сучасному акушерстві з огляду на з постійно зростаючу частоту за відсутності суттєвого зниження перинатальних втрат [4, 28, 99]. Серед основних причин такої тенденції виділяють наступні: збільшення частоти гінекологічної захворюваності, інфекцій уrogenітального тракту, жіночого безпліддя тощо [15, 102].

Особливу групу ризику щодо розвитку невиношування вагітності складають жінки після різних методів лікування патології шийки матки [19, 103]. Зростання частоти патологічних процесів шийки матки, яке має місце останніми роками, пов'язують зі збільшенням частоти інфекцій уrogenітального тракту, дисгормональних порушень, нераціонального використання посткоїтальних контрацептивів тощо [22, 105].

Зважаючи на значне число наукових публікацій з проблеми невиношування вагітності у жінок різних груп, не можна вважати її повністю вирішеною, особливо в плані прогнозування, а також ефективності використовуваних лікувально-профілактичних заходів у жінок після різних методів лікування патології шийки матки.

Все вищевикладене з'явилося для нас підставою до проведення нашого наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства та гінекології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я

жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2025 рр.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було зниження частоти невиношування вагітності у жінок із різною патологією шийки матки на підставі вивчення клініко-інструментальних та мікробіологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання.

1. Оцінити структуру патології шийки матки у вагітних жінок, а також рівень поєднаних форм.
2. З'ясувати основні кольпоскопічні особливості у вагітних жінок із патологією шийки матки.
3. Представити результати цитологічного обстеження вагітних жінок із патологією шийки матки.
4. Показати сумарну частота та структуру супутньої генітальної захворюваності у жінок з патологією шийки матки.
5. Удосконалити та показати ефективність алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із різною патологією шийки матки.

Об'єкт дослідження – невиношування вагітності, гестаційні ускладнення.

Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів у жінок із різною патологією шийки матки.

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

Наукова новизна держаних результатів

Установлено нові аспекти патогенезу невиношування вагітності у жінок із різною патологією шийки матки, які полягають у негативному впливі запальних і травматичних змін цервікального каналу на розвиток фетоплацентарного комплексу та мікробіологічні показники, що корелює з клінікою загрози переривання, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода та несприятливими перинатальними наслідками.

Показано, що при поєднаних формах патології шийки матки має місце високий рівень невиношування вагітності, а при її пролонгації розвивається плацентарна дисфункція, передчасні пологи та перинатальна патологія.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із різною патологією шийки матки на підставі використання направленої медикаментозної корекції.

Практичне значення одержаних результатів

Вивчено клініко-анамнестичні особливості в жінок із різною патологією шийки матки та встановлені провідні фактори ризику.

Показано вплив різних форм патології шийки матки на клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки розродження.

Представлено найбільш інформативні клініко-інструментальні та мікробіологічні маркери з метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів у різні триместри вагітності.

Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із різною патологією шийки матки щодо зниження частоти невиношування гестації та перинатальної патології.

Особистий вклад дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2020 по 2023 роки. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 160 жінок із різною патологією шийки матки, з яких 30 отримували загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи та 30 – удосконалений нами алгоритм, 40 вагітних жінок складала контрольну групу. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, у публікації в співавторстві внесок дисертантки був визначальним, а також в тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися й обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2020-2020 рр.), науково-практичній школі-семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці – Ужгород).

Публікації

За темою кандидатської дисертації опубліковано 5 наукових робіт, з яких 4 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у виданні, індексованому у базі даних Scopus, тези в матеріалах конференції.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 155 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану питань профілактики невиношування вагітності у жінок із різною патологією шийки матки, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаних джерел займає 27 окремих сторінок та включає 226 джерел, з яких 96 кирилицею і 130 латиною. Робота ілюстрована 36 таблицями та одним рисунком.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПИТАНЬ ПРОФІЛАКТИКИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ РІЗНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

1.1 Сучасні уявлення про патологічні процеси шийки матки і невиношування вагітності

На сьогодні у вітчизняній і зарубіжній літературі відзначається підвищення уваги практикуючих лікарів і вчених до питань патології шийки матки у зв'язку з високою актуальністю і соціальною значущістю цієї проблеми [14, 27, 47, 97, 99, 219]. Незважаючи на сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні доброякісних захворювань шийки матки, її патологія продовжує залишатися найважливішою проблемою в акушерстві і гінекології [27, 32, 165, 209, 222].

Особливу актуальність представляє проблема захворювань шийки матки у вагітних, що зумовлено підвищенням захворюваності на рак шийки матки у жінок репродуктивного віку. Як відмічають О.А. Таран та співавтори (2019), кількість хворих на рак шийки матки молодше 30 років збільшилася більш ніж в два рази, середньорічний темп приросту становить 2,1% на рік [83]. У структурі причин смертності жінок цієї вікової групи рак шийки матки складає 9,9%, а у більш старшому репродуктивному віці – понад 20,0% [82, 101, 149, 201].

Шийка матки внаслідок своїх структурно-функціональних особливостей займає особливе місце в репродуктивній системі, багато в чому визначаючи перспективи повноцінного запліднення, неускладненого виношування вагітності і своєчасних пологів [47, 49,

135, 210], при цьому невиношування вагітності є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства, складаючи 10-25% за відсутності тенденції до зниження [25, 100]. Попри те, що донині накопичено багато фактів, які стосуються етіології, патогенезу, методів діагностики, лікування і профілактики невиношування вагітності, багато питань цієї актуальної акушерської проблеми залишаються ще недостатньо з'ясованими [8, 15, 16, 23, 25, 78, 219].

Рак шийки матки є найчастішим в структурі злоякісних пухлин у вагітних і складає 16,2%, тоді як поєднання вагітності і раку щитовидної залози – 7,8%, вагітності і раку молочної залози – 8,9%, вагітності й раку яєчників – 14,5% [22, 105]. При цьому, за даними Н.О. Теренда та співавторів (2022), питома частка смертей у структурі смертності від раку шийки матки в Україні нижче світового рівня на 4,3%, раку молочної залози – на 6,4% [85]. Частота виявлення раку шийки матки при вагітності коливається від 1:2000 до 1:5000, преінвазивної карциноми *in situ* – 1:770 вагітних [186, 203].

Відомо, що в етіологічній структурі невиношування вагітності виділяють генетичні, інфекційні, анатомічні й імунологічні чинники. Проте, за різними даними, в 20-40% причина звичної плодової втрати залишається остаточно не з'ясованою [33, 46, 49, 75, 88, 135, 154].

Серед чинників ризику особливе місце займають причини виникнення вагітності, яка не розвивається, передчасних пологів. Проте жоден з чинників окремо не пояснює частоти виникнення недоношування, оскільки причини його, як правило, є багатофакторними [49, 98, 108, 121].

Нині проблема невиношування вагітності набуває особливої актуальності, що пов'язано з переходом на критерії ВООЗ з живонароджуваності, згідно з якими терміни вагітності від 22 до 28

тижнів прийнято вважати ранніми передчасними пологами. У зв'язку з цим безперечно актуальним є проведення наукових досліджень з прогнозування і профілактики передчасних пологів. У структурі її на першому місці – переривання вагітності в термінах 34-37 тижнів – 51,6%, на другому – в термінах 28-33 тижнів (31,5%), на третьому місці – 22-27 тижнів (18,1%) [6, 10, 27, 49, 141, 151]. У структурі невиношування вагітності, особливо її ранніх втрат, одне з головних місць посідає вагітність, що не розвивається, яка має окремий шифр в МКХ-10 [46, 196].

Серед різноманіття етіологічних чинників невиношування лідируючі позиції, поза сумнівом, займає інфекція. Спектр мікробних агентів різноманітний, проте в усіх випадках їх патогенна роль в розвитку невиношування зростає за рахунок безсимптомної персистенції в ендометрії й цервікальному каналі та подальшому ураженні плодового яйця. За даними О.І. Кротік (2020), частота невиношування при різних видах інфекції коливається від 29 до 64% [43]. Проведені мікробіологічні дослідження свідчать про велику видову різноманітність мікроорганізмів, виділених у вагітних, які страждають на невиношування [28, 42, 56, 160, 183]. В цілому проблема інфекції при невиношуванні вагітності є виключно актуальною [75, 81, 135, 88].

Незважаючи на проведення реабілітаційних заходів і лікування загрози переривання вагітності, частота вагітності, яка не розвивається, не знижується, що свідчить про недостатню вивченість етіологічних чинників і патогенетичних механізмів переривання вагітності. Знаючи причини і розуміючи патогенез, можна ефективніше проводити патогенетичне лікування і реабілітаційні заходи. Найбільша увага в генезі невиношування приділяється гормональним змінам та істміко-цервікальній недостатності, імунологічним та

інфекційним порушенням в організмі жінки [28, 46, 64, 81, 100, 152, 183, 188, 210, 214].

Причини, що викликають вагітність, яка не розвивається, численні і не завжди чітко позначені. Це диктує необхідність проведення досліджень з уточнення етіологічних і патогенетичних механізмів розвитку невиношування вагітності, пошуку нових підходів до прогнозування і профілактики цієї патології. Вирішення цих питань дозволить своєчасно проводити лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження частоти невиношування вагітності [28, 46, 71, 75, 133, 135, 144].

На окрему увагу заслуговує факт настання вагітності на тлі патологічних процесів шийки матки [47, 75, 82, 83, 105, 152, 153]. При настанні вагітності несприятливою прогностичною ознакою є такі гінекологічні захворювання, як запальні захворювання матки і придатків, передуюче цій вагітності безпліддя, наявність в анамнезі ендометріозу, міоми матки, кісти яєчника, захворювання шийки матки.

Висока частота розвитку неопластичних процесів шийки матки пояснюється зростаючою поширеністю папіломавірусної інфекції і клінічною активацією герпетичної та цитомегаловірусної інфекції під час вагітності [47, 65, 120, 220]. Інфікованість вірусом папіломи людини збільшує ризик розвитку дисплазії на порядок [48, 153, 212], папіломавірус у вагітних лабораторно виявляється в 10 разів частіше, ніж у невагітних жінок [128, 131].

Підвищена чутливість епітелію шийки матки до вірусу папіломи людини у вагітних пов'язана із зростаючим впливом естрогену і прогестерону, які збільшують експресію вірусу папіломи людини в цервікальному епітелії, а також з особливостями імунного гомеостазу під час вагітності [17, 23, 40, 110, 169].

Відсутність скринінгового обстеження і лікування жінок в пре-гравідарний період призводить до того, що у більшості першонароджуючих раннього і середнього репродуктивного віку не виявляється патологія шийки матки, у тому числі й передракові захворювання. Незважаючи на широку дискусію з питань сучасної діагностики і лікування патології шийки матки, відсутня система чітко регламентованого цитологічного і кольпоскопічного скринінгу у вагітних, не розроблена тактика їх ведення [32, 61, 67, 69, 90, 95, 107, 129, 150]. Н.Ф. Лигирда (2020) підкреслює, що для виключення наявності інвазивного раку шийки матки і вирішення питання щодо необхідності проведення прицільної біопсії у вагітної потрібна кольпоскопія, показанням до проведення можуть бути патологічний результат цитологічного мазка, аномальний вид шийки матки, кровотечі неясного генезу [50]. Якщо результати кольпоскопії не підтверджують доброякісність процесу, слід завжди проводити прицільну біопсію [50, 129].

1.1.1 Зміни шийки матки при вагітності. Під час вагітності в усіх структурах шийки матки відбуваються зміни [71, 127]. На початку вагітності шийка матки зберігає звичайну щільну консистенцію. Надалі, завдяки посиленню кровообігу, в ній розвиваються застійні явища, які викликають набряк, у зв'язку з чим шийка матки збільшується і розм'якшується, гіперплазується, з'являється велика кількість клітин, що діляться, нерідко з порушенням диференціювання. У клітинах міститься велика кількість глікогену і зростає концентрація глюкозаміногліканів. У 19% вагітних відбувається потовщення базального шару [32, 67]. Слизова оболонка цервікального каналу (ендоцервікс) також потовщується, клітини циліндричного епітелію збільшуються, ядра їх переміщуються до центру клітини, спостерігається посилення секреції. Резервні клітини (суб-

призматичні) гіперплазуються, при цьому утворюються поліпоподібні вирости в залозах. В ендocerвіксі зустрічаються численні залози і судини. Залізисті компоненти збільшуються як у своєму розмірі, так і в кількості, залози набувають вираженої звивистості. У третьому триместрі вагітності ендocerвікс трансформується в губкоподібну масу з арборазивними контурами, просвіти залоз заповнені слизом. Значні зміни відбуваються в стромі шийки матки. Через деструкцію колагенових волокон і накопичення позаклітинної глікопротеїнової субстанції шийка матки збільшується й розм'якшується. Строма шийки матки при вагітності стає набряклою, насиченою судинами внаслідок значної васкуляризації, в ній відзначається децидуоподібна реакція, тобто з'являються клітини, які морфологічно не відрізняються від децидуальних клітин в порожнині матки [11, 20, 32].

Збільшена кількість судин у сполучній тканині створює враження, що вони розташовуються у самої поверхні, утворюючи мережі й судинні петлі, характерними є набряк, гіперемія і лейкоцитарна інфільтрація. У другій половині вагітності кровоносні судини ще більше розширюються і розташовуються у вигляді мереж, внаслідок цього кольпоскопічна картина вагінальної частини шийки матки набуває «мармурового відтінку» [67]. На тлі збільшеної в розмірах шийки матки чітко виявляються ціанотичне забарвлення екocerвікса, пов'язане з вираженим повнокров'ям субепітеліальних судин. Багат шаровий плоский епітелій внаслідок гіперплазії виглядає потовщеним, рихлим, поверхня його набрякла [14, 69].

Як варіант норми у вагітних може зустрічатися децидуоз шийки матки [11, 25, 78]. Вогнища децидуальної тканини вперше були описані Вауер в 1855 році. Макроскопічна картина децидуальної реакції шийки матки нагадує ерозію, що кровоточить, і рак шийки

матки, Krimmenau назвав ці зміни децидуозом. Макроскопічна картина з децидуальної реакції шийки матки – це розростання децидуальної тканини, зумовлене гормональною перебудовою, яке спонтанно зникає впродовж декількох тижнів після пологів [79].

Тарнаускас в 1966 році виділив дві форми децидуоза: пухлино-подібну і поліпоподібну. Пухлиноподібний децидуоз представлений поодинокими або множинними опуклостями на шийці матки жовтуватого або ясно-рожевого кольору з множиною розгалужених судин.

Полипоподібний децидуоз (децидуальний поліп) виходить з цервікального каналу і нагадує поліп, як правило, має білястий колір і рясно васкуляризований дрібними анастомозуючими судинами. При взятті біопсії гістологічно знаходять типові децидуальні клітини.

Внаслідок збільшення шийки матки в розмірах і зміни її структур стик епітеліїв в другому і третьому триместрах переміщається до екзоцервікса і візуалізується фізіологічна ектопія (*ectopia gravidarum*). Фізіологічна ектопія при вагітності супроводжується вираженою гіпертрофією, набряком і васкуляризацією сосочків, в яких спостерігаються звивисті термінальні судини, що при кольпоскопії симулює малігнізацію [19, 129, 158].

1.1.2 Чинники ризику розвитку захворювань шийки матки.

Виникнення і розвиток патологічних станів екзо- й ендцервікса – це складний і недостатньо вивчений процес. За весь період вивчення патології шийки матки висувалося декілька концепцій розвитку захворювань шийки матки: роль запальних процесів статевих органів, порушення менструального циклу, травми (пологи, аборти), порушення місцевого імунітету. Вперше роль запальних процесів в розвитку патології шийки матки відмітив R. Meyer у 1910 році.

Шийка матки в силу своїх структурно-функціональних особливостей займає особливе місце в репродуктивній системі. Виникнення і розвиток патологічних станів вагінальної частини шийки матки – складний і тривалий процес, причини і наслідки якого вивчені ще недостатньо [1, 11, 12, 15, 30, 176, 222, 205].

Оскільки слизова оболонка шийки матки є пограничним бар'єром між верхнім шаром генітального тракту і зовнішнім середовищем, вона постійно піддається дії ушкоджуючих чинників, серед яких найбільш агресивний вплив викликають різні інфекції, що передаються статевих шляхом [81, 146, 147].

Рак шийки матки (РШМ) в усьому світі займає друге місце за частотою після раку молочної залози і раку ендометрія. Це пухлина, що найчастіше зустрічається у жінок в Африці, Центральній Америці, тропічній Південній Америці, Китаї, Індії й інших країнах Азії, в Північній Америці і Європі він за частотою посідає четверте місце. Останнім часом повідомляється про зростання рівня захворюваності серед молодих жінок. РШМ у багатьох країнах, що розвиваються, вражає жінок з малозабезпечених соціально економічних груп населення. Як правило, це жінки у віці 40-55 років, в основному неосвічені і проживаючі в сільській місцевості. У країнах одного континенту або навіть в межах однієї країни спостерігається велика різниця в ступені ризику захворювання [12, 26, 78, 97, 114, 137, 218].

Рак шийки матки є формою пухлини, яку потенційно можливо попередити. Злоякісні новоутворення вказаної локалізації вкрай рідко виникають на її незміненому плоскому епітелії, їм закономірно передують фонові й передракові захворювання [67, 95, 143].

Незважаючи на це, останніми роками спостерігаються сприятливі тенденції: знижується поширеність раку шийки матки, захворю-

вання все частіше виявляється на ранніх стадіях, що призводить до підвищення виживаності. Середній вік хворих на рак шийки матки складає 52,2 року, є два вікові піки захворюваності: 35-39 років і 60-64 роки [8, 177].

Розвиток раку шийки матки не є прискореним процесом і, за даними ВООЗ, перехід дисплазії в рак *in situ* в середньому триває 3-8 років, ще 10-15 років проходить, щоб розвинувся мікроінвазивний рак і стільки ж часу необхідно, щоб сформувалася поширена форма раку [114]. Тобто доведено, що рак шийки матки – захворювання, якому потенційно можна запобігти, в цьому аспекті жінки репродуктивного віку складають особливу групу ризику. Встановлено, що серед уражень шийки матки понад 80% припадає на фонові хвороби і 20% – на передракові [8, 16, 97].

За даними І.А. Голованової та співавторів (2021), в Україні серед злоякісних новоутворень органів репродуктивної системи рак шийки матки займає друге місце після раку молочної залози [16].

У зв'язку з високим рівнем поширеності, тривалим ростом рівня захворюваності населення на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), а також їх зв'язком з формуванням РШМ, конче потрібним є їх своєчасне виявлення і лікування [26, 115, 146].

На підставі численних досліджень виділено чинники ризику розвитку захворювань шийки матки: ранній початок статевого життя, пізні менархе, велика кількість статевих партнерів, обтяжений акушерський анамнез, паління, ІПСШ, виробничий чинник [5, 27, 36, 43, 112, 143, 166, 193, 208].

Особливості становлення *менструальної функції*: раннє або пізні менархе, раннє статеве дозрівання збільшують ризик розвитку захворювань шийки матки в 5,0-7,5 разів [8, 35, 36, 72, 73, 162].

Сексуальний анамнез: ранній початок статевого життя, надмірна сексуальна активність, велика кількість статевих партнерів створюють умови для інфікування і посилюють перебіг захворювань [49, 81, 111, 118, 121].

Інфікованість жіночого організму патогенною, бактерійною вірусною інфекцією [38, 56, 125]. Однаково значимою в етіології аденокарциноми і цервікальної плоскоклітинної карциноми визнана роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) [82, 154, 198].

Показано, що у жінок з *герпесвірусною інфекцією статевих органів* спостерігається двох-чотирикратне підвищення ризику подальшого розвитку раку шийки матки, разом з ВПЛ вона здатна індукувати плоскоклітинну карциному [93, 149, 203].

Цитомегаловірус людини посилює неопластичну трансформацію клітин, інфікованих ВПЛ *in vitro*, та може брати участь у розвитку цервікальних неоплазій [13, 81, 115, 123, 130].

Передбачається, що при швидко прогресуючій інфекції, викликаній *вірусом імунодефіциту людини* (ВІЛ), може розвиватися цервікальна неоплазія, яка прогресує швидше, ніж зазвичай [13, 48, 153]. РШМ є злоякісною пухлиною, що найчастіше зустрічається у ВІЛ-інфікованих жінок, за ним йдуть лімфома і саркома Капоші. Серед хвороб-ознак СНІД рак шийки матки займає шосте місце за частотою, нині вважається, що усі хворі з СІН III та РШМ повинні тестуватися на ВІЛ-інфекцію [22, 128].

Репродуктивна функція: рання перша вагітність і ранні пологи, велика кількість вагітностей і пологів, раннє менархе, гормональні порушення, застосування гормональних контрацептивів впродовж 5-9 років, травми шийки матки. Доведено, що ризик розвитку плоскоклітинного РШМ достовірно вище у жінок, що мають сім пологів і більше в анамнезі [18, 23, 161, 195].

Низький рівень статевої гігієни, низький соціальний рівень, паління тютюну. Нині є переконливі дані щодо високого ризику РШМ у жінок, що палять. Відзначається асоціація паління з раннім початком статевого життя, частою зміною статевих партнерів, допускається коканцерогенна роль нікотину, що міститься в тютюновому димі, і котиніну, які мають здатність перетворюватися на канцерогенні агенти (нітрозаміни) за присутності специфічної бактерійної інфекції [5]. У деяких дослідженнях відзначається збільшення захворюваності на інвазивний РШМ у жінок з низьким соціально-економічним рівнем і освітнім цензом, що пов'язано з недостатністю статевої гігієни [6, 27, 155, 199].

Нині в науковій літературі широко обговорюється значення *гормонального чинника* в генезі захворювань шийки матки [23, 24]. Ще в 1947 році відомий онкоморфолог М.Ф. Глазунов вказав на дисгормональну природу ектопії шийки матки. У 50-х роках минулого століття Н. Burrows і Е. Horing висловили припущення щодо впливу естрогену на онкопроцес. На початку 60-х років двадцятого століття, Н.І. Вольфсон і Р.М. Соколовський в експерименті на гризунах показали здатність ектоцервікса диференціюватися у багат шаровий плоский епітелій під впливом естрогену і в циліндричний епітелій під впливом андрогенів [12, 32]. Попри те, що питання про наявність рецепторних структур в шийці матки недостатньо вивчене, відомо, що на екзоцервіксі виявлені рецептори до естрогену і прогестерону. Стимулюючий вплив естрогену реалізується шляхом стимулювання продукції тканинних чинників росту, що, у свою чергу, призводить до проліферації. Імуногістохімічні дослідження дозволили виявити естрогенові рецептори в ядрах базального і парабазального клітинних шарів шийки матки, порушення гормоночутливості тканини-мішені можуть відігравати роль в індукції новоутворення [11, 17, 67, 107].

Концентрація стероїдних рецепторів прогресивно зменшується від дна матки до шийки. У нижньому відділі розташовані переважно рецептори до Е2 і Е3, прогестерону, андрогенів. Верхня ділянка містить переважно рецептори до Е2 і має більшу рецепторну активність. Залежність екзо- й ендочервікса від гормональної дії підтверджує цитологічний скринінг. Використовується стандартизована класифікація за Папаніколау при дослідженні вагінальних мазків – каріопікнотичний індекс (КПІ), індекс дозрівання (Maturation index – МІ), що є чисельним співвідношенням парабазальних, проміжних і поверхневих клітин [7, 15, 45, 78, 89, 106, 179].

Естроген відповідальний за проліферацію і дозрівання клітин, у міру підвищення сироваткового рівня естрогену збільшується кількість диференційованих клітин МІ, зростає КПІ. Єдиною ознакою дії прогестерону на індекс дозрівання вважають складчастість поверхневих і переважання проміжних клітин зі збільшеним вмістом глікогену [91].

Ще в 90-х роках двадцятого століття опубліковані дані досліджень, що підтверджують роль абсолютної або відносної гіперестрогенії в генезі лейкоплакії шийки матки [67]. У роботах Є.В. Коханевич та співавторів (2010, 2012) відмічено прогресування ступеня неоплазії шийки матки на фоні гіперестрогенемії та розвиток РШМ, тоді як прогестини блокують фазу ініціації пухлини [40, 41].

Згідно із сучасними уявленнями, гормони безпосередньо не призводять до пухлинних трансформацій клітини, оскільки не мають первинної структури ДНК, але можуть викликати активацію пухлинного росту, визначаючи умови, необхідні для розвитку неопластичних процесів: збільшення пулу проліферуючих клітин, послаблення протипухлинного імунітету і зниження здатності репарації ДНК [23]. Таким чином, усі гормони, що збільшують пул проліферуючих

клітин, підвищують вірогідність виникнення РШМ [13, 95, 110, 153].

Встановлено, що стероїдні гормони відіграють важливу роль у формуванні і прогресуванні CIN шляхом збільшення рівня папіломавірусних білків E2 і E1, які синтезуються в уражених вірусом епітеліальних клітинах, а також їх метаболіти й естроген приймають участь в регуляції апоптозу [65, 79, 80, 93, 111, 118].

1.1.3 Класифікація захворювань шийки матки. Проблема діагностики і лікування доброякісних захворювань шийки матки, зважаючи на відсутність єдиного підходу до їх класифікації і клінічної оцінки, а отже, і тактики ведення, породжує цілий ряд труднощів у практичних лікарів, спонукаючи їх до невиправданого радикалізму або тривалого консервативного ведення хворих [69]. Дані щодо гістофізіології та патологію шийки матки відображено в сучасних класифікаціях захворювань жіночих статевих органів, Міжнародній номенклатурі хвороб (МНБ, том VIII), Міжнародній класифікації хвороб (МКХ) десятого перегляду (МКХ-10), у FIGO класифікації раку шийки матки (2019).

Проте, на сьогодні питання термінології і класифікації захворювань шийки матки залишаються дискусійними [8, 32, 67, 97, 208, 226]. Нині запропонована безліч різних класифікацій патологічних змін шийки матки, які засновані на даних гістологічного дослідження, а також на результатах кольпо- і цервікоскопії.

У сучасній вітчизняній термінології виділяють два основних типи злоякісних пухлин шийки матки: плоскоклітинний рак (80-90% випадків) та аденокарциноми (10-20%) [32], надання медичної допомоги регламентується Наказом МОЗ України від 02.04.2014 № 236 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спе-

ціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки"» [61].

Плоскоклітинні новоутворення: папілома загострена; кондилома з морфологічними ознаками папіломавірусної інфекції; плоскоклітинна метаплазія; метаплазія перехідно-клітинного типу; плоскоклітинна атипія, що полягає у збільшенні ядер, з'являється при цервіциті та репаративному процесі. Проте найменування «атипія», на думку В.П. Лакатоша та співавторів (2019) стосовно репаративних процесів в епітелії, не пов'язане з канцерогенезом, є не зовсім вдалим [48]. Диспластичні зміни і преінвазивна карцинома шийки матки, позначені в зарубіжній літературі як цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN), об'єднані під назвою плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження (squamous intraepithelial, neoplasia SIL) [153]. CIN I відповідає слабкій дисплазії, CIN II – помірній, CIN III – важкій дисплазії і преінвазивній карциномі. CIN використовують також для позначення плоскої кондиломи, викликаной папіломавірусною інфекцією [47, 165, 169, 220].

Термін лейкоплакія з атипією замінює CIN з кератинізацією. Серед плоскоклітинних карцином виділяють ороговілу, неороговілу, веррукозну, бородавчасту (кондиломатозну) з ознаками папіломавірусної інфекції, папілярну, а також лімфоепітеліоподібну карциному [1, 47, 149, 153, 203]. Залізисті ураження шийки матки: поліп слизової оболонки шийкового каналу; мюллерова папілома; атипія ендocerвікса; залізиста гіперплазія; аденокарцинома *in situ*. Мезенхімальними стромальними пухлинами шийки матки є леоміома, леоміосаркома, ендocerвікальна стромальна саркома, ботріоїдна саркома, ендометріальна стромальна саркома, альвеолярна саркома й інші пухлини. До пухлиноподібних станів відносять кісти шийки матки, залізисту гіперплазію, кістозну гіперплазію, мікрозалізисту

гіперплазію, різноманітні метаплазії (миготливоклітинна, кишково-клітинна, епідермальна), ендометріоз, ектопічний децидуоз, стромальний поліп (ботріоїдна псевдосаркома), післяопераційний веретено-клітинний вузлик, травматичну неврому тощо. Проте в цій класифікації відсутні вказівки на запальні процеси в шийці матки [32, 81, 142, 159].

У МКХ-10 патологія шийки матки представлена наступним чином: 72 – запальна хвороба шийки матки, цервіцит, екзоцервіцит, ендцервіцит; 80.8 – ендометріоз; 84.1 – поліп цервікального каналу, ерозія й ектропіон шийки матки, декубітальна трофічна виразка, виворіт шийки матки, дисплазія шийки матки, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) – слабо виражена дисплазія шийки матки (CIN I), помірна дисплазія (CIN II), різко виражена дисплазія шийки матки, не класифікована в інших рубриках (CIN III); 88.0 – лейкоплакія шийки матки; 88.1 – старі розриви шийки матки, спайки шийки матки, стриктура і стеноз шийки матки, недостатність шийки матки; 97 – кондилома (екзо- й ендоефітне зростання), ретенційні кісти [15, 66].

У додатку до Наказу МОЗ № 676 від 31-12-2004 «Доброякісні та передракові процеси шийки матки. Клінічний протокол» кольпоскопічна класифікація патологічних процесів шийки матки представлена наступним чином: *доброякісні (фонові) патологічні процеси* – ектопія циліндричного епітелію (дисгормональна, посттравматична), доброякісна зона трансформації (незакінчена і закінчена зона трансформації), запальні процеси шийки матки (екзоцервіцит, ендцервіцит), справжня ерозія, доброякісні поліпоподібні утворення, ендометріоз шийки матки; *передракові стани шийки матки* – проста лейкоплакія, поля дисплазії (багат шарового сквамозного епітелію, метаплазованого призматичного епітелію), папілярна зона дисплазії (багато-

шарового сквамозного епітелію, метаплазованого призматичного епітелію), передпухлинна зона трансформації, кондиломи, передракові поліпи; *преклінічний рак шийки матки* – проліферуюча лейкоплакія, поля атипічного епітелію, папілярна зона атипічного епітелію, зона атипічної трансформації, зона атипічної васкуляризації; *клінічно виражений рак* – екзофітна форма, ендофітна форма, змішана форма [59].

Слід зазначити, що в Міжнародній номенклатурі хвороб (МНХ), ектопія відноситься до гістофізіологічних особливостей шийки матки і характеризується наявністю високого циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки. У МНХ-10 ектопія шийки матки не внесена. Ектопію шийки матки виявляють у 38,8% жіночого населення і у 49,1% гінекологічних пацієнток [19, 129].

Ерозія шийки матки характеризується істинною відсутністю (дефектом) покривного епітелію в результаті запалення, хімічної дії, діатермокоагуляції і радіаційної терапії. Ерозію шийки матки виявляють у 2% жіночого населення, в структурі захворювань шийки матки ця патологія складає 5-10% [17]. Ектропіон – це виворіт слизової оболонки цервікального каналу, ектопію шийки матки трактують як ектропіон у разі її поєднання з порушенням епітеліально-стромальних взаємодій шийки матки [32].

Поліпами цервікального каналу називають гіперпластичні утворення складки ендоцервікса у вигляді деревоподібних наростів сполучної тканини, вкритих циліндричним епітелієм, на тонкій або широкій з'єднувально-тканинній ніжці, які виступають в просвіт шийкового каналу або за його межі. Поліпи цервікального каналу займають одне з перших місць серед доброякісних патологічних процесів шийки матки, спостерігаються у 22,8% гінекологічних хворих і часто зустрічаються у вагітних [4, 32, 84, 126, 221].

Децидуальні псевдополіпи вперше були описані А. Ferenczy в 1982 р. і є локальними децидуальними змінами строми шийки матки, які мають вигляд бляшки, що виступає, або псевдополіпа [32]. За даними І.А. Жабченко (2011), на фоні децидуозу у вагітних у 19,3% випадків виникають диспластичні зміни епітелію [25].

Особливий інтерес представляють відомості щодо малігнізації поліпів цервікального каналу при вагітності. Згідно з дослідженнями W. Kwasniewski та співавторів (2018), у пацієток з безсимптомним перебігом практично не зустрічаються перетворення доброякісного перебігу поліпів на злоякісні, в той час як у жінок з клінічними проявами у вигляді кров'янистих виділень іноді спостерігається гіперплазія атипії й ендометріальна аденокарцинома [149]. J.H. Shepherd, D.A. Milliken (2018) описали клінічний випадок виявлення вкрай агресивної й рідкісної патології шийки матки – нейроендокринної дрібноклітинної карциноми, вперше діагностованої при вагітності [198].

У літературі зустрічаються повідомлення щодо виникнення під час вагітності велетенських поліпів цервікального каналу – до 5,0-7,0 см, які виступають за межі вульви, виявленні рідкісних псевдосаркоматозних фіброепітеліальних стромальних поліпів [32, 67, 203].

Описані випадки експульсії децидуалізованих поліпів на ранніх термінах вагітності у зв'язку з вадами розвитку матки, при дворогій матці [181].

Лейкоплакія шийки матки – патологічний процес, пов'язаний з кератинізацією (ороговінням) багат шарового плоского епітелію. За кордоном клініцисти і патоморфологи віддають перевагу терміну «дискератоз». Частота лейкоплакії шийки матки в популяції складає 1,1%, в структурі захворювань шийки матки – 5,2%, у жінок

з порушеннями менструального циклу – 12-13%. злоякісну трансформацію спостерігають у 31,6% хворих з лейкоплакією [32]. Причини виникнення лейкоплакії точно невідомі. В етіології лейкоплакії шийки матки виділяють екзогенні (інфекційні, вірусні, хімічні і травматичні) та ендогенні (порушення гормонального гомеостазу і зміна імунного статусу) чинники. Відомо, що процес злущування поверхневих клітин, що відбувається за рахунок розриву дисульфідних містків, спостерігається при дефіциті прогестерону [23, 32].

До передракових станів шийки матки відносять дисплазії епітелію (CIN), яка зазвичай передує інвазивному раку шийки матки. Цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (CIN), характеризуються порушенням диференціювання клітин епітелію в результаті проліферації камбіальних елементів з розвитком їх атипії, втратою полярності і порушенням гістоструктури [90, 116, 168]. За даними ВООЗ, дисплазія – ця зміна, при якій частина товщі епітелію замінена клітинами з різною мірою, атипії, втратою стратифікації і полярності без зміни строми, при цьому поширеність у світі CIN I, за даними ВООЗ, складає 30 млн випадків, а CIN II-III – 10 млн, найчастіше діагностують CIN II, частота переходу CIN в CIS варіює від 40 до 64%. Усі представлені класифікації взаємодоповнюються [159, 219].

1.1.4 Сучасні методи діагностики захворювань шийки матки. Проблема діагностики і лікування доброякісних захворювань шийки матки, зважаючи на відсутність єдиного підходу до їх класифікації і клінічної оцінки, а отже, і тактики ведення, породжує цілий ряд труднощів у практичних лікарів, спонукаючи їх, як зазначено вище, до невиправданого радикалізму або тривалого консервативного ведення хворих [67, 69]. На думку більшості авторів,

патологія шийки матки подібна до айсберга – лише незначна частина процесів знаходиться на поверхні і може бути помічена оком, тому рутинний огляд шийки матки в дзеркалах далеко не завжди дозволяє виявити наявність її патології [32, 40, 41, 132].

Нині прийнято вважати, що одним з основних базових методів діагностики захворювань шийки матки є цитологічний метод дослідження [13, 78, 89, 106, 170, 192]. Його основною метою є виявлення морфологічних особливостей клітин, їх взаєморозташування в тканинних комплексах, що характеризують конкретний процес.

Розрізняють скринінгове (при масових профілактичних обстеженнях) і прицільне (під час проведення кольпоскопії) цитологічне дослідження мазків [29, 106, 219].

Цитологічний метод надає можливість оцінити структуру і клітинний рівень ушкодження тканин, що потрапили в мазок-відбиток. При цьому вивчаються основні чотири цитоморфологічні критерії: клітинний – форма, величина клітин ядер, ядерець, ядерно-цитоплазматичний і ядерцево-ядерний індекси, структура хроматину, забарвленість і збереження ядра й цитоплазми; функціональний – наявність в цитоплазмі кератогіаліну, слизу, включень пігменту, жиру, вмісту нуклеїнових кислот; структурний – розташування клітин (розрізнене, у вигляді структур, пластів); фон цитологічного препарату – детрит, білковий секрет, слиз, жирові вакуолі [78, 89, 106, 167]. Перевагами цитологічного методу є простота, безболісність і безпека отримання матеріалу, можливість дослідження патологічного осередку в динаміці, можливість діагностики злоякісного процесу в початковій стадії, оцінка стану клітин в різному життєвому стані, економічність. Його недоліком є неможливість встановлення ознак інфільтративного росту у зв'язку з відсутністю

в цитологічному матеріалі тканинного субстрату, що обмежує діагностичні межі методу.

Мазки для цитологічного дослідження обробляються різними способами. У клінічній практиці найчастіше використовуються гематологічні методи забарвлення мазків (по Романовському-Гімза) і гістологічні (по Папаніколау, поліхромним метиленовим синім). Ефективність методу дослідження, за даними різних авторів, коливається від 79,2 до 96,3% та залежить від кількості, якості отриманого матеріалу і кваліфікації цитолога. Цитологічний метод не є досконалим, а його помилки становлять 5-40%, охоплюючи як нешкідливу вірусну проліферацію, так і справжні передвісники раку [29, 89, 116, 124].

Трактування цитологічних мазків нині ускладнене для практичного лікаря, зважаючи на плутанину в термінології, оскільки у світовій практиці одночасно використовуються декілька класифікацій. У 1989 р. робочою групою National Cancer's Institute, що засідала в місті Бетесда (Меріленд, США), була запропонована двохстадійна система оцінки результатів цитологічного дослідження, згодом названа мерілендською або Бетесда-системою [45].

У класифікації немає нових термінів, вона заснована на різній мірі плоскоклітинного інтраепітеліального ушкодження (squamous intraepithelium lesion – SIL), що викликається різними патогенними агентами: нормальні клітини; зміни клітин нижньої межі; клітинні зміни низького/ високого ступеня. До атипових клітин плоского епітелію, які не класифікуються, згідно з Бетесда-системою відносяться клітини, що не задовольняють критеріям змін того або іншого ступеня злоякісності. У цю категорію не входять атипові клітини, що виникли на тлі запалення, атрофії, або репарації, оскільки за мерілендською системою вони є доброякісними. Нині система

Бетесда широко використовується у всьому світі цитологами і клініцистами.

О.О. Зелінський (2016) підкреслює залежність епітелію шийки матки від гормонального впливу [32]. Проліферативні процеси епітелію шийки матки регулюються складними клітинними та міжклітинними компонентами на молекулярному рівні, причому вплив на розвиток патологічного процесу більшою мірою реалізується шляхом стимуляції клітинної проліферації, ніж дією на процеси апоптозу. Проліферацію клітин можуть спровокувати дисгормональні порушення (прогестерон та естрогени у поєднанні стимулюють проліферативний потенціал клітин шляхом індукування факторів росту та їх рецепторів, а також регулюють процеси ангиогенезу), травматичні ураження клітин, запальні захворювання, нейроендокринні порушення [23, 24, 67, 79, 136, 221].

Мазки при вагітності характеризуються наявністю численних проміжних клітин, багатих глікогеном, великого числа лактобактерій, які викликають цитоліз клітин проміжного шару, а також наявністю клітин циліндричного епітелію, іноді децидуальних клітин, у післяпологовому періоді в мазках виявляють парабазальні клітини з домішкою лейкоцитів [41, 81]. Наявність дистрофічно змінених клітин може свідчити про ракову трансформацію. Питання щодо андрогенного впливу на епітелій залишається до кінця не вивченим. Відомо, що гормональні препарати з андрогенною активністю сприяють проліферації клітин у базальному, парабазальному і проміжних шарах та блокують процеси клітинного диференціювання в поверхневих шарах. Характерною є поява так званих андрогенних клітин з великими ядрами [79]. Нині проводиться стандартизація результатів цитологічного дослідження для полегшення їх порівняння і зниження вірогідності діагностичних помилок. У США застосовуються мето-

дики повторних цитологічних скринінгів, що сприяє підвищенню якості діагностики [216]. За даними різних авторів, частота хибно-негативних результатів при використанні традиційної методики становить 25% [45, 78, 200, 216]. Для поліпшення інформативності Пап-мазків застосовуються три нові методи: комп'ютерний рескринінг негативних мазків по Папаніколау, Пап-тест в розчині й автоцитологічна система [45].

Принцип автоцитологічної системи Auto Cyte PREP System полягає в автоматизованій комп'ютерній диференціальній діагностиці Пап-мазків. Скановані клітини, що пройшли попередню дисперсію і центрифугування з метою відділення від них крові й інших компонентів, порівнюються із закладеними в пам'ять комп'ютера еталонами по різних морфологічних ознаках. В результаті значно підвищується достовірність діагнозу і також зменшується доля псевдо-негативних результатів цитологічного дослідження [40, 78, 106, 179]. Цитологічний скринінг дозволяє значно знизити показники захворюваності на передрак і рак шийки матки у багатьох розвинених країнах. Міжнародне агентство з дослідження раку рекомендує проводити скринінг для виявлення раку шийки матки з 20-50 років – кожні 3 роки, з 50-65 років – кожні 5 років, після 65 років – не обов'язково [219]. Досі серед гінекологів існує думка про небезпеку поглибленого цитологічного обстеження шийки матки у вагітних з огляду на можливі ускладнення вагітності, у зв'язку з чим у вагітних не досліджується слизова оболонка цервікального каналу, не виконується дослідження на ВПЛ [25, 41, 50, 78, 111, 170, 216]. У США було проведено дослідження 222 вагітних із застосуванням подвійного цитологічного дослідження, яке підтвердило безпеку й ефективність методу: у 15,9% вагітних були виявлені клітини атипій [124]. Багато дослідників вказують на необхідність

комплексного обстеження вагітних з метою виявлення патології шийки матки, з обов'язковим взяттям мазків з екзо- й ендocerвіксу, проведенням кольпоскопії, за необхідності – виконання біопсії [22, 79, 167].

Одним з провідних високоінформативних і загальнодоступних методів для діагностики патології шийки матки є кольпоскопія. Основна мета кольпоскопії полягає в оцінці стану ectocerвіксу, вульви й піхви, виявленні вогнищ і меж ураження, диференціюванні доброякісних змін від злоякісних для здійснення прицільної біопсії й узяття цитологічних мазків, що підвищує інформативність діагностики. Метод дозволяє виявляти і конкретизувати патологію візуально незміненого епітелію [50, 55, 179, 219].

Чітка відповідність кольпоскопічної та гістологічної картини відсутня. Вирішальне значення в діагностиці передракових станів ендocerвіксу належить гістологічному методу дослідження матеріалу біопсії, тому біопсія потрібна в усіх випадках [22, 89, 180]. Для отримання достовірних результатів необхідно проводити прицільну біопсію під контролем кольпоскопа з уражених ділянок шийки матки з вискоблюванням слизової оболонки цервікального каналу. Вважається, що кольпоскопічно орієнтована біопсія підвищує точність діагностики CIN на 25%. Деякі автори рекомендують брати декілька зразків тканин, особливо за наявності множинних і кольпоскопічно неоднорідних патологічних осередків. Ревізія цервікального каналу потрібна для виключення передракових змін і злоякісної трансформації ендocerвіксу [61, 90, 167, 219].

Уточнення морфологічних критеріїв уражень шийки матки і повноцінне гістологічне заключення мають провідне значення для визначення раціональної тактики ведення хворої і визначення прогнозу захворювання [78, 175].

Вважається, що діагностика 10-15% пухлин і передпухлинних станів вимагає застосування додаткових методів дослідження: гістохімії, імуногістохімії, цистохімії та електронної мікроскопії, оскільки гістохімічні реакції не є строго специфічними у визначенні окремих клітинних типів пухлини [45, 110]. Електронна мікроскопія у багатьох випадках може допомогти виявити плоскоклітинну, м'язову, залізисту злжакісну патологію й інше диференціювання в пухлинах. Можливість такого аналізу значно розширилася з появою імуногістохімії. Гібридомна технологія дозволила досягти значних успіхів у вивченні антигенного фенотипу новоутворень людини. Нині застосовується імуногістохімічний аналіз з використанням широкого спектру тканевоспецифічних, цитоспецифічних маркерів, маркерів проліферації, пухлиноасоційованих антигенів, гормонів, ферментів, а також білкових продуктів клітинних онкогенів, генів-супресорів тощо [66, 159].

В якості імуногістохімічних маркерів найбільше поширення отримали імунні сироватки, що виявляють в пухлинах рецептори, ростові чинники, про- і антиапоптозні чинники P53 і BCL-2 [66, 93, 119, 142].

До розвитку плоскоклітинного раку шийки матки можуть бути залучені ушкодження в механізмах контролю процесів гіперплазії епітелію і плоскоклітинної метаплазії, у тому числі активація генів-супресорів пухлинного росту P53 та ін. Крім того відомо, що неопластичні епітеліальні клітини шийки матки, як і їх незмінені попередники, мають естрогенові рецептори. Проте роль ендокринної системи в гістогенезі пухлин і передпухлинних захворювань шийки матки досі залишається мало вивченою [23].

До сьогодні дискутується доцільність включення типування вірусів папіломи людини (ВПЛ) в скринінгові програми. Дискусії

відносно методів скринінгу населення для діагностики РШМ включають три основні напрями: Пап-тест (великий досвід і багато досліджень), Пап-тест разом з ВПЛ-тестом (затверджене FDA для жінок старше 30 років в США, але не прийнято в інших країнах, наприклад, у Франції) і ВПЛ-тест разом з кольпоскопією (окремі дослідження в деяких країнах) [166, 187]. Більшість дослідників вважають раціональним проведення тестів на ДНК ВПЛ у пацієток зі змінами плоского епітелію низького ступеня або атиповими клітинами, що не класифікуються, виявленими при цитологічному дослідженні [47, 120, 165].

Для ідентифікації вірусної ДНК використовуються різні методи гібридизації ДНК і молекулярного клонування. Нині найбільш поширеним методом тестування ВПЛ є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). ПЛР з тип- і видоспецифічними праймерами визнана найбільш чутливим методом, який дозволяє виявляти вірусні послідовності геномів клітин неоплазій і пухлин шийки матки в 95-100% випадків [47, 112, 131, 185, 220].

Імуногістохімічне виявлення 16 і 18 варіантів ВПЛ в зразках CIN дає можливість кваліфікувати такі процеси, як неоплазії з високим ризиком розвитку раку шийки матки [47, 66, 153, 193, 212].

Під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я нині широко представлені міждержавні програми досліджень на РШМ [208, 219].

Таким чином, не викликає сумнівів важливість вдосконалення програм скринінгу і методів ранньої діагностики передракових захворювань шийки матки, у тому числі й у вагітних жінок в цілях попередження розвитку РШМ.

1.2 Сучасні принципи лікування доброякісних захворювань шийки матки у вагітних та профілактика невиношування

Нині розроблена тактика ведення хворих з патологією шийки матки [15, 20, 61, 219], в той же час тактика ведення вагітних з патологією шийки матки нині чітко не визначена [11, 41, 70, 74, 78, 128, 168, 223]. Відсутні регламентуючі документи, чіткі рекомендації щодо ведення вагітних з патологією шийки матки.

При неускладненій, вродженій і надбаній формах ектопії місцеве лікування не проводиться, пацієнтки підлягають диспансерному спостереженню, в необхідних випадках призначається корекція зміненого гормонального фону і порушень менструальної функції. При ускладненій формі ектопії на тлі порушення епітеліально-стромальних взаємовідносин (ектропіон) у пацієнток, які планують вагітність і пологи, необхідно провести поєднане лікування в три етапи: санація піхви; після отримання негативного результату ПЛР-діагностики – локальне лікування шийки матки, кріодеструкція шийки матки, лазеркоагуляція; корекція мікробіоценозу піхви, гормонального й імунного фону після деструкції патологічного осередку [22, 49, 83, 191].

Лікування істинної ерозії проводять після ретельного обстеження і диференціальної діагностики з ектопією, РШМ і твердим шанкром в три етапи: лікування основного захворювання, що призвело до утворення ерозії, терапія супутніх запальних процесів шийки матки і піхви, стимуляція репаративних процесів [32, 219].

При поліпах цервікального каналу потрібне проведення поліпектомії з роздільним діагностичним вискоблюванням матки і цервікального каналу, при лейкоплакії – лазеровапоризація, лазероконізація або кріодеструкція шийки матки, при ендометріозі – кріодеструкція

або лазерокоагуляція шийки матки, при кондиломах і папіломах – електро-, кріо- чи лазеродеструкція, при дисплазії I-II ступеня (CIN I-II) – електро- чи лазероконізація шийки після гістологічного дослідження зскрібка цервікального каналу і проведення (за показаннями) санації піхви і шийки матки [22, 211].

Диспансерне спостереження за пролікованими пацієнтками з патологією шийки матки повинно проводитися впродовж року за відсутності поєднання з дисплазією шийки матки і двох років – при поєднанні з дисплазією шийки матки, з проведенням кольпоцитологічного контролю кожні три місяці. Лікування і спостереження пацієнток з дисплазією III ступеня (CIN III) проводиться в онколога [22, 25, 41, 63, 78, 90, 219].

Невід’ємною частиною онкологічної допомоги жінкам репродуктивного віку є збереження фертильності. Незважаючи на прогрес у лікуванні злоякісних новоутворень органів малого таза, усі доступні на даний момент підходи до лікування, включаючи променевию терапію, хіміотерапію та хірургічне втручання, створюють для жінок високий ризик погіршення фертильності в майбутньому. З покращенням довгострокового виживання, пов’язаного з раком, розширення доступних репродуктивних можливостей є пріоритетним. Сьогодні доступно кілька варіантів збереження фертильності для жінок з гінекологічними та негінекологічними злоякісними новоутвореннями. Залежно від основного онкологічного захворювання, вони можуть включати наступні процедури окремо або в комбінації: кріоконсервація ооцитів, кріоконсервація ембріонів, кріоконсервація тканин яєчників, транспозиція яєчників і трахелектомія [21, 39, 145, 148]. Для ранніх стадій раку шийки матки операції зі збереженням фертильності включають конізацію холодним ножом, просту гістеректомію зі збереженням яєчників або радикальну трахелектомію

з розміщенням постійного серкляжу. При місцево поширеному раку шийки матки транспозиція яєчників перед променевою терапією може допомогти зберегти функцію яєчників. При раку ендометрію лікування, що зберігає фертильність, включає терапію прогестином із взяттям зразків ендометрія кожні 3-6 місяців [23]. Після регресії раку терапію прогестином можна припинити, щоб дозволити спроби завагітніти. Також можна розглянути можливість проведення гістеректомії зі збереженням яєчників, що дозволить забезпечити фертильність за допомогою допоміжних репродуктивних технологій і гестаційного носія. При раку яєчників операція зі збереження фертильності включає однобічну сальпінгооваріоектомію або двосторонню сальпінгоофоректомію (з лімфаденектомією та визначенням стадії залежно від гістології пухлини). При гістології з вищим ризиком або на ранній стадії захворювання рекомендується ад'ювантна хіміотерапія, проте це несе ризик від 3 до 10% недостатності яєчників [145]. Застосування кріоконсервації ооцитів або ембріонів у пацієнток із ранньою стадією злоякісного новоутворення яєчників залишається областю триваючих досліджень. Загалом лікування гінекологічних раків, що зберігає фертильність, пов'язане з прийнятними показниками виживаності без прогресування та загальної виживаності та менше змінює життя, ніж більш радикальні хірургічні підходи [50, 90, 102].

В даний час першою лінією лікування раку шийки матки на ранніх стадіях є хірургічне втручання. Для місцевого лікування інтраепітеліальної неоплазії шийки матки та раку шийки матки 1a1 стадії використовуються різні ексцизійні та абляційні методи [68, 102, 103]. Ексцизійні методи включають холодний ніж, лазер або конус Фішера, висічення великою петлею або голкою зони трансформації та абляційну радикальну точкову діатермію, кріотерапію,

холодну коагуляцію або лазерну абляцію. Дослідження G. Maina та співавторів (2019) показують зв'язок між ексцизійним лікуванням інтраепітеліальної неоплазії шийки матки та невиношуванням, передчасними пологам, методом ведення пологів [161]. Таким чином, щоб мінімізувати ризик і гарантувати найкращий акушерський результат, лікування пацієток і подальше спостереження повинні бути персоналізовані.

Лікування, що зберігає фертильність (FSTs), відіграє вирішальну роль у лікуванні ранніх стадій РШМ. Сучасна орієнтація наукового співтовариства включає початкові хірургічні методи та неоад'ювантну хіміотерапію (НАСТ) з наступними невеликим хірургічним втручанням (ультраконізація) або вагінальною радикальною трахелектомією [74, 76, 184, 215, 222, 226].

Конізація шийки матки та тазова лімфаденектомія після лапароскопічної оцінки вузлів є прийнятним методом лікування пацієнтів із ранньою стадією РШМ низького ризику, які бажають зберегти фертильність, що забезпечує хороші онкологічні результати, низьку періопераційну захворюваність і хороші репродуктивні результати [21, 39, 156, 163].

З огляду на збереження фертильності найбільш поширеним підходом у пацієток репродуктивного віку, які бажають завагітніти пізніше, є трахелектомія [31, 104, 171, 209]. Радикальна трахелектомія є прийнятною альтернативою радикальній гістеректомії для пацієток з ранньою стадією раку шийки матки, які бажають зберегти репродуктивну функцію. У дослідженні Z. He та співавторів (2022) порівняно результати лапароскопічної й абдомінальної радикальної трахелектомії та отримано дані про онкологічні та акушерські наслідки для пацієток, які перенесли операцію з урахуванням збереження фертильності [138]. Статистично значущої різниці в

онкологічних результатах між двома хірургічними підходами не зафіксовано, частота настання клінічної вагітності в групі абдомінального втручання була вищою, ніж у групі лапароскопічного, проте останнє призвело до меншої втрати крові та скорочення тривалості перебування в лікарні. Більшість авторів підкреслюють, що вагінальна радикальна трахелектомія має найвищий клінічний відсоток настання вагітності, а малоінвазивні підходи до операцій зі збереженням фертильності – еквівалентні онкологічні результати порівняно з абдомінальним підходом, наголошуючи на важливості проведення відповідного консультування пацієнтів перед операцією та мультидисциплінарного підходу для досягнення найкращих результатів для кожного пацієнта [39, 171]. A. Pandraklakis та співавтори (2020) у систематичному огляді наводять переконливу інформацію щодо основної причини передчасних пологів після методів лікування ранньої стадії раку шийки матки, що зберігає фертильність (FSTs) – післяопераційне обмеження довжини шийки матки, що, як наслідок, призводить до недостатності шийки матки та висхідних інфекцій, які зрештою призводять до (клінічного або субклінічного) хоріоамніоніту, а відсутність стандартизованих протоколів ведення вагітності після FSTs не дозволяє досягти твердих результатів щодо їх ефективності в досягненні сприятливих акушерських результатів [174]. J.S. Shah та співавтори (2019) наголошують, що багато жінок з ранньою стадією раку шийки матки не отримують належного репродуктивного консультування перед проведенням FSTs, і більшість з них відчують ускладнення, які можуть негативно вплинути на їхню фертильність, тому передопераційна консультація репродуктолога-ендокринолога для цих пацієнток є необхідною [23, 197].

У жінок з дисплазією шийки матки для збереження фертильності рекомендованою є процедура електрохірургічного висічення

петлею ушкодженої тканини (LEEP) [61, 90, 157]. Але дослідники підкреслюють підвищений ризик вагінальних інфекцій після проведення процедури. Видалення ушкодженої тканини ендоцервіксу є захисним фактором проти рецидиву CIN.

Але все ці рекомендації стосується невагітних жінок, обстежень при плануванні вагітності. У наявних наказах по веденню вагітних відсутні рекомендації щодо проведення кольпоскопічного і цитологічного скринінгу. У більшості наявних керівництв з кольпоскопії також відсутні уточнення й роз'яснення про особливості обстеження шийки матки у вагітних. Відсутній затверджений алгоритм ведення вагітних з патологією шийки матки, немає чітких показань і проти-показань для видалення поліпів цервікального каналу, узяття біопсії під час вагітності [4, 61, 77, 97, 132, 139].

Впродовж довгого часу перевага віддавалася консервативно-спостережливому підходу при виявленні патології шийки матки у вагітних, з обстеженням пацієнток тільки в пізньому післяпологовому періоді [71, 84, 10, 101].

Дискусійним залишається питання про ведення вагітних з CIN. Тактика ведення вагітних з виявленою патологією шийки матки залежить від патології, що діагностується, при виявленні CIN лікування може бути відкладене і виконане після пологів, що проводяться залежно від акушерської ситуації. При виявленні преінвазивної карциноми в першому триместрі доцільніше переривання вагітності та конізація шийки матки через 1,5 місяця після абортів [156]. При виявленні інвазивного раку шийки матки у вагітних збереження вагітності і зволікання з початком лікування РШМ ставить під загрозу життя матері, тому доцільніше негайне лікування вагітних при виявленні інвазивного РШМ [39, 68, 102].

На жаль, нині не вироблені стандартні підходи до ведення вагітних з РШМ Іа-ІІІ стадій, через складності конкуренції онкологічних, акушерських та етичних проблем, в кожній ситуації проблема вирішується строго індивідуально [22, 171, 174].

Хоча рак шийки матки є найпоширенішим гінекологічним злоякісним новоутворенням, він рідко зустрічається у вагітних жінок. Зв'язок між раком і вагітністю, здається, є серйозною проблемою для жінок і спеціалістів, і рішення щодо терапії повинні бути індивідуальними та прийматися міждисциплінарною командою [32, 78, 176, 205]. Лікування місцевої інвазивного раку шийки матки під час вагітності часто є складним і важким, можливим варіантом лікування є неoad'ювантна хіміотерапія (НАСТ) [109, 155]. Розробка ефективних стратегій охорони здоров'я для профілактики раку у жінок сприяє виявленню осіб з підвищеним ризиком раку статевих органів, особливо в сільській місцевості [90, 224]. Відстрочене лікування раку шийки матки під час вагітності може призвести до прогресування, тому необхідним є, за рекомендаціями L. Schmidt та співавторів (2022), спостереження за РШМ під час вагітності за допомогою МРТ органів малого таза кожні 6 тижнів [195]. Комплексна міждисциплінарна допомога є важливою для визначення відкладеного лікування.

Серйозною проблемою для лікуючого клініциста та пацієнтки під час вагітності є виявлення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії. Відповідно до чинних рекомендацій, уважне спостереження під час вагітності може бути виправданим, але у випадках інвазії може бути показано негайне лікування. Для встановлення діагнозу проводять кольпоскопічне, цитологічне та гістологічне дослідження, за результатами якого оцінюють співвідношення шансів прогресування захворювання, збереження вагітності та способу розродження.

Однак доступних даних щодо лікування дисплазії шийки матки під час вагітності небагато. Уважне очікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії під час вагітності здається достатнім і онкологічно безпечним. Важливо виключити інвазію під час вагітності, проводити часті кольпоскопічні, цитологічні та гістологічні дослідження, забезпечити контрольне обстеження після пологів для початку лікування уражень високого ступеня. Спонтанні пологи у пацієток з дисплазією шийки матки, за рекомендаціями більшості авторів, здаються безпечнішими, кесарів розтин не показано [61, 90, 132, 204], але існують дослідження, які демонструють, що спосіб ведення пологів не впливає на їх перебіг та результат [39, 206].

Тактика ведення вагітних з поліпами цервікального каналу, на жаль, чітко не визначена, особливо це стосується показань і проти-показань до поліпектомії, термінів і особливостей її проведення [77, 136, 221]. Впродовж довгого часу більшість авторів дотримувалися тактики спостереження за вагітними з поліпами та поліпоподібними утвореннями цервікального каналу, мотивуючи це відсутністю їх впливу на стан шийки матки в період гестації й пологів [25, 67, 220]. Останніми роками з'явилися роботи, які переконливо доводять, що поліпи цервікального каналу під час вагітності призводять до зміни консистенції і ферментного стану пришийкового слизу, активності гранулоцитобластозу, що відбивається на стані місцевого імунітету, і викликає не лише розвиток цервіциту, але й створює умови для висхідної інфекції та хоріоамніоніту [32, 41, 214]. За даними Є.В. Коханевич, А.А. Суханової (2010), тактика ведення вагітних з поліпами цервікального каналу залежить від розмірів поліпа, його розташування, характеру навколишньої тканини [41]. Одним з показань для поліпектомії у вагітної може бути загроза переривання вагітності, що виникає внаслідок рефлекторного роздратування шийки матки [41,

79, 132, 181]. На думку різних авторів, при виявленні поліпоподібного утворення під час вагітності, особливо зі швидким зростанням, потрібне його обов'язкове видалення з подальшим гістологічним дослідженням [41, 136, 181].

У дослідженнях багатьох авторів зазначено, що у пацієток, які перенесли поліпектомію під час вагітності, зафіксовано високий ризик викидня, пізнього аборту або спонтанних передчасних пологів, поліпи шийки матки на ранніх термінах вагітності також пов'язані з виникненням цервікальної недостатності [9, 46, 49, 64, 133, 139]. Незрозуміло, чи викликані ці ризики основним захворюванням, хірургічним лікуванням чи тим й іншим. Встановлено, що клінічно значущими предикторами спонтанного викидня є розмір поліпа понад 12 мм, кровотеча та поліпектомія в першому триместрі. У дослідженні Y.L. Huang та співавторів (2022) оцінено фактори ризику невиношування вагітності у пацієток, які перенесли поліпектомію шийки матки у I та II триместрі вагітності [140]. Автори дійшли висновку, що поліпектомію шийки матки під час вагітності слід вважати найбільш підходящим методом гемостазу. Ризик викидня, пов'язаного з поліпектомією під час вагітності, вищий у жінок з децидуальними поліпами. Якщо є серйозна підозра на децидуальні поліпи, вони не спричиняють надмірної вагінальної кровотечі та можна виключити можливість злоякісності, консервативне лікування може призвести до кращого результату. Пацієнтки повинні бути поінформовані щодо ризиків спонтанного викидня або передчасних пологів внаслідок проведення хірургічного втручання, мають бути детально обговорені його недоліки й переваги. G. Rietma та співавтори (2023) дійшли висновку, що видалення децидуальних поліпів пов'язане з підвищеним ризиком втрати вагітності, а ендцервікальних – передчасних пологів [181].

Холодно-ножова конізація у пацієток з ураженням шийки матки збільшує частоту передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок і неонатальних несприятливих наслідків. Висота конізації може передбачити настання передчасних пологів, переносування вагітності після операції може знизити частоту несприятливих наслідків у перинатальному періоді [39, 49, 134, 213, 225].

Жінки, які перенесли радикальну трахелектомію як лікування ранньої стадії раку шийки матки, що зберігає фертильність, можуть мати вищий ризик викидня на ранніх термінах через цервікальний серкляж або некроз шийки матки. Дилатація, кюретаж або аспірація можуть становити додатковий ризик для цих жінок [98, 199, 202]. Очікувальне лікування, на думку Y. Kasuga та співавторів (2021), видається безпечним і доцільним при викидні в першому триместрі після абдомінальної радикальної трахелектомії [144]. Рекомендується ретельний моніторинг вагітності, яка виникла після процедур збереження фертильності, оскільки ця група пацієток має вищий ризик порівняно ізі здоровою популяцією [22, 25, 39, 207, 209].

Зростання темпів онкологічної захворюваності у жінок репродуктивного віку, висока інфікованість ВПЛ, недостатньо даних у вітчизняній літературі про ведення вагітних з патологією шийки матки визначає актуальність цієї медико-соціальної проблеми. Діагностика, спрямована на прогнозування ризику прогресу патології шийки матки повинна базуватися на цитологічному і гістологічному методах, підкріплених даними ПЛР і деякими біохімічними маркерами. Проте, навіть використання комплексу високоінформативних методів дослідження не завжди дозволяє оцінити ступінь цього ризику. Прогрес у вивченні проблеми передраку і раку шийки матки, спостережувані останніми роками, дозволяє сподіватися на

впровадження в клінічну практику нових підходів до ведення цього складного контингенту хворих. Незважаючи на сучасні досягнення діагностики і лікування доброякісних захворювань шийки матки, ця патологія продовжує залишатися найважливішою проблемою в гінекології та акушерстві.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених жінок

Відповідно цілям і завданням дослідження проведено у два етапи.

Так, на I етапі з метою розробки тактики ведення вагітних з патологією шийки матки (ШМ), а також визначення гестаційних змін ШМ, було проведено обстеження 140 вагітних, що склали дві групи:

1 (основну) групу склали 100 вагітних, яким було проведено скринінгове обстеження з метою визначення частоти і структури захворювань ШМ;

2 (контрольну) групу склали 40 вагітних з незміненою ШМ, що спостерігалися з I триместру гестації, для виявлення гестаційних змін ШМ.

На II етапі була проведена клініко-лабораторна оцінка удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у 60 жінок із патологією шийки матки в анамнезі, яких було розподілено на дві групи:

3 група – 30 жінок, які отримували загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи;

4 група – 30 жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Критерії включення в групу обстежених: репродуктивний вік, вагітність, доброякісна патологія ШМ.

Критерії виключення: наявність тяжкої соматичної та онкологічної патології, аномалії розвитку ШМ.

Проведений детальний клініко-лабораторний аналіз пацієнок, що включав загальноклінічні (скарги і збір анамнезу, огляд ШМ в дзеркалах) і поглиблені (кольпоскопія проста і розширена, цитологічні, гістологічні, бактеріоскопія, бактеріологічне і серологічне дослідження, імуноферментний аналіз (ІФА), молекулярно-біологічний метод (полімеразно-ланцюгова реакція – ПЛР).

При вивченні анамнезу приділялася увага початку статевого життя, наявності статевих партнерів, становленню (особливостям) менструальної функції, репродуктивному, контрацептивному анамнезу, перенесеним загальносоматичним і гінекологічним захворюванням, захворюванням, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ), родинній схильності до злоякісних захворювань статевої сфери.

Вік обстежених жінок коливався від 17 до 44 років. Середній вік обстежених в середньому складає $23,1 \pm 1,9$ років. Розподіл за віком серед груп, що вивчаються, представлений в таблиці 2.1. Середній вік жінок контрольної групи склав $23,3 \pm 2,5$, основної – $24,8 \pm 2,4$.

Таблиця 2.1

Віковий склад жінок в групах, що вивчаються

Вік	Абс.	%
До 19	3	2,1
20-29 років	105	75,3
30-39 років	26	18,3
Старше 40 років	6	4,2
Всього	140	100

Як видно з представлених даних, в дослідженні брали участь, в основному, жінки активного репродуктивного віку, а саме – 75,3%, підлітки склали 2,1%. Із загальної кількості жінок, відносилися до старшої вікової групи – 4,2% вагітних.

Таблиця 2.2

Характеристика обстежених жінок

Показник	Абс.	%
Міські	46	33,1
Сільські	94	66,9

З числа жінок, що знаходилися під спостереженням, переважали мешканки села – 66,9%, кількість міських жінок була 33,1%.

Як представлено в таблиці 2.3, в дослідженні брали участь, в основному, домогосподарки – 73,2%, службовці – 26,7% відповідно.

Аналіз менструальної функції показав, що середній вік менархе склав 13,7±0,1 року.

Таблиця 2.3

Соціальний стан обстежених пацієнток

Показник	Абс.	%
Домогосподарки	102	73,2
Службовці	38	26,8

У більшості пацієнток менструація встановилася відразу, менструації були регулярними в 87,0%. З моменту настання менархе спостерігалися порушення менструального циклу в більше ніж 3,5% випадків.

Настання менархе у обстежених жінок в більшості випадків було своєчасним. Вік менархе варіював від 11 до 14 років, в середньому, складаючи в 1 групі $12,1 \pm 0,8$, в 2 групі – $12,2 \pm 0,7$; достовірно не відрізнявся від такого в популяції. Проте, пізніше менархе у жінок основної групи спостерігалось в 12,0% випадків, тоді як у жінок контрольної групи – в 7,5% випадків.

Найчастішим порушенням менструальної функції у всіх групах були нерегулярні менструації (17,0 та 18,0% відповідно). Порушення менструальної функції в анамнезі за типом олігоменореї (тривалість циклу 40-90-120 днів) спостерігалось переважно у пацієток 1 групи – 12 (12,0%), у 2 групі – в 12 (4,0%).

При аналізі сексуальної поведінки було відмічено, що ранній початок статевого життя (до 16 років) спостерігався в 1 групі в 21 (21,0%), в 2 групі – в 6 (15%) пацієток.

Вік початку статевого життя коливався від 15 до 26 років, в середньому складаючи $19,7 \pm 1,2$ року.

На момент обстеження у шлюбі перебували 100% жінок.

Соматичний статус обстежених жінок характеризувався високим рівнем екстрагенітальних захворювань у минулому, відповідні дані наведено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Екстрагенітальні захворювання в анамнезі

Захворювання	1 група (n=100)	2 група (n=40)	Всього (n=140)
Дитячі інфекції	78 (78,0%)	32 (80%)	110 (78,6%)
Хронічний тонзиліт	33 (33,0%)	15 (37,5%)	48 (34,3%)
Дифузне збільшення щитовидної залози	30 (30,0%)	8 (20,0%)	38 (27,1%)

Продовження таблиці 2.4

Захворювання	1 група (n=100)	2 група (n=40)	Всього (n=140)
Вірусний гепатит	6 (6,0%)*	2 (5,0%)	8 (5,7%)
Хронічний пієлонефрит	35 (35,0%)*	8 (20,0%)	43 (30,7%)*
Захворювання ШКТ	42 (42,0%)	24 (24,0%)	66 (47,1%)*
Анемія	25 (25,0%)	6 (15,0%)	31 (22,1%)*
Апендектомія	2 (2,0%)	3 (7,5%)	5 (3,5%)*

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей показників порівняно з 2 групою.

Відмічена висока частота перенесених в дитинстві інфекцій як в основній, так і в контрольній групах (78,0 і 80% відповідно). Хронічних тонзилітом страждали 49 вагітних обох груп, що склало 34,5%. Кожна четверта вагітна перебувала на обліку з приводу дифузного збільшення щитовидної залози.

Хронічний пієлонефрит в анамнезі в 1,5 частіше зареєстровано у пацієнок основної групи (35,0%) в порівнянні з вагітними контрольної групи – 20%. Кожна п'ята пацієнтка лікувала анемію різного ступеня тяжкості до настання даної вагітності.

Дані таблиці 2.5 засвідчують, що на перші пологи чекали 36 (36,0%) пацієнок 1 групи та 16 (40%) – 2 групи. Ранні репродуктивні втрати в анамнезі були у кожній другій жінки в 1 і 2 групах (55,7%). У кожній третій жінки в анамнезі були штучні аборти (37,0%, 27,5%). Позаматкова вагітність однаково часто зустрічалася у пацієнок всіх груп (2,0%, 2,5%). На первинне безпліддя страждали 5,6% пацієнок обох груп.

Таблиця 2.5

Оцінка репродуктивного анамнезу

Показник	1 група (n=100)	2 група (n=40)	Всього (n=140)
Першовагітні	36 (36,0%)**	16 (40,0%)	52 (37,1%)**
Повторновагітні	38 (38,0%)**	14 (35,0%)	52 (37,1%)**
Первинне безпліддя	5 (5,0%)**	3 (7,5%)	8 (5,6%)**
Вторинне безпліддя	1 (1,0%)	1 (2,5%)	2 (0,7%)
Пологи в анамнезі	29 (29,0%)**	11 (27,5%)	40 (28,1%)**
Мимовільні викидні	70 (70,0%)	8 (20,0%)	78 (55,7%)*
Позаматкова вагітність	2 (2,0%)	1 (2,5%)	3 (2,1%)**

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей показників порівняно з 2 групою; ** – $p < 0,001$ – достовірність відмінностей показників порівняно з 2 групою.

При оцінці гінекологічних захворювань в анамнезі звертає на себе увагу висока частота ЗПСШ у пацієток всіх груп (37,0%, 32,5%) (таблиця 2.6).

Таблиця 2.6

Структура гінекологічних захворювань серед обстежених жінок

Захворювання	1 група (n=100)	2 група (n=40)	Всього (n=140)
ЗПСШ	37 (37,0%)	13 (32,5%)	50 (35,2%)
Доброякісні захворювання ШМ	50 (50,0%)	6 (15,0%)	56 (39,4%)*

Продовження таблиці 2.6

Захворювання	1 група (n=100)	2 група (n=40)	Всього (n=140)
Сальпінгоофорит	4 (4,0%)	1 (2,5%)	5 (3,5%)*
Ендометрит	38 (38,0%)*	11 (27,5%)	50 (35,2*)
Поліпи цервікального каналу	1 (1,0%)	–	1 (0,7%)
Доброякісні кісти яєчників	3 (3,0%)	1 (2,5%)	4 (2,8%)
Поліпи ендометрія	1 (1,0%)	–	1 (0,7%)
Генітальний інфантилізм	1 (1,0%)	1 (2,5%)	2 (1,4%)
Безпліддя	2 (2,0%)	2 (5,0%)	4 (2,8%)**
Відсутні захворювання	10 (10,0%)*	15 (37,5%)	25 (17,9%)*

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей показників порівняно з 2 групою; ** – $p < 0,001$ – достовірність відмінностей показників порівняно з 2 групою.

Запальні захворювання матки і придатків виявлено у пацієнток всіх груп з високою частотою: у 1 групі в 42 (42,0%) і в 2 групі в 12 (30%). Звертає на себе увагу висока частота патології ШМ в анамнезі у обстежуваних вагітних.

Захворювання ШМ в анамнезі відзначали 50 пацієнток основної групи, що склало 50,0% і 6 пацієнток 2 групи, що склало 15%.

Анамнестичні дані про методи лікування попередніх захворювань ШМ свідчать про неадекватне проведене лікування захворювань ШМ на етапі планування вагітності.

Отже, проведений аналіз свідчить про наявність обтяженого акушерського і гінекологічного анамнезу у більшості обстежуваних вагітних, наявності високої частоти патології ШМ, у пацієнток до настання вагітності, некоректній тактиці ведення пацієнток з патологією ШМ, що полягає в тривалому спостереженні пацієнток без проведення адекватного лікування до настання вагітності.

2.2 Методи дослідження

Для проведення наукового дослідження проведений наступний об'єм досліджень, представлених в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Методи дослідження

Методи	Кількість
Гінекологічне дослідження	140
Бактеріологічні дослідження	140
Вірусологічне дослідження	140
Бактеріоскопія*	140
УЗД	140
Розширена кольпоскопія	140
Цитологічні дослідження зіскрібків (РАР-тест)	140
Біопсія ШМ	5

Ультразвукове дослідження органів малого тазу виконували за допомогою апарату SAMSUNG HS 50 (КНР), що працює в масштабі реального часу з секторальним і вагінальним датчиком за загальноприйнятою методикою [2, 37, 51]. Вимірювали всі основні розміри

матки і яєчників, м-ехо-камеру. Оцінювали також довжину і діаметр каналу ШМ, стан внутрішнього зіву, товщину слизової оболонки цервікального каналу.

Кольпоскопічне дослідження проводилося за допомогою кольпоскопа SCANNER МК 300 (Україна) зі спеціальним освітленням за загальноприйнятою методикою [50]. При простій (оглядовій) кольпоскопії визначали форму і величину ШМ, стани її поверхні і зовнішнього зіву, наявність і характер розривів, межу плоского і призматичного епітелію, колір і рельєф слизової оболонки ектоцервікса, особливості судинного рисунка, а також оцінювали характер виділень. Розширена кольпоскопія проводилася з використанням епітеліальних і судинних тестів – 3% розчин оцтової кислоти і розчину Люголя. Для детальнішого вивчення судинного рисунка кольпоскопія проводилася через зелений фільтр, що поглинає довго-хвилеве червоне випромінювання. При оцінці кольпоскопічних ознак використовувалася Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) і Міжнародна кольпоскопічна термінологія [50, 106].

При цитологічному обстеженні матеріалом для дослідження був зшкрібок епітелію зі зони «стику» багатошарового плоского і циліндрового епітелію ШМ, а також з патологічної ділянки епітелію, заздалегідь виявленій методом розширеної кольпоскопії. Для здобуття матеріалу використовували шпатель Ейра (для узяття мазків з ектоцервікса), зони «стику», і нижньої третини цервікального каналу. Для узяття ектоцервікальних мазків використовували ендобраш (Sevex-Brush). Зразки з ектоцервікса брали після видалення слизової пробки. З отриманого матеріалу готували тонкий рівномірний мазок у всю довжину чистого сухого наочного скла. Мазок фіксувався на повітрі. Підсушений мазок маркірували. Інтерпретація результатів проводилася по класифікації Папаніколау (Pap smear-test), заснованій на

визначенні ступеня атипії клітин: I клас – клітин атипій немає, нормальна цитологічна картина; II клас – характеризується наявністю епітеліальних клітин з незначними морфологічними змінами, що виявляються в невеликому збільшенні ядра, а також появою клітин метаплазованого епітелію. Ці зміни обумовлені запальним процесом в піхві і ШМ; III – клас відрізняється появою клітин з більш вираженими морфологічними змінами цитоплазми і ядер, позначеними як «дискаріоз»; IV – клас в мазках виявляють окремі клітини, що несуть риси атипії і в зв'язку з цим підозрілі відносно злоякісного процесу; V клас – мазки розцінюються як позитивні відносно раку [7, 45, 89].

Метод бактеріоскопії здійснювався шляхом виявлення патологічної мікрофлори в матеріалі, безпосередньо узятому з шийчного каналу і заднього зведення піхви. Відокремлюване рівномірно розподіляли на наочне скло м'якими рухами. Така техніка виконання мазків дозволяє клітинам розподілятися шарами, не ушкоджує їх, і зберігає дійсний розподіл і кількісне співвідношення компонентів досліджуваного матеріалу. Після висушування при кімнатній температурі і маркировки, в лабораторії вироблялася мікроскопія отриманого матеріалу після забарвлення їх метиленовим синім, по Граму. Мікроскопування проводилося з використанням світлового мікроскопа фірми «ZEISS» при збільшенні в 100 разів [56, 65, 88].

Бактеріологічний (культуральний) метод дослідження є посівом досліджуваного матюкала, узятото в асептичних умовах з цервікального каналу на спеціальні середовища: 5% кров'яний агар, жовтково-сольовий агар, середовище Льовіна і середовище Сабуру. Оцінка проводилася кількісна, по спрощеному методу [65].

Імуноферментний аналіз (ІФА) проводився для визначення специфічних імуноглобулінів хламідій, урео-мікоплазм, вірусу простого

герпесу (ВПГ), цитомегаловірус (ЦМВ) імуноферментних реакцій стандартними наборами [33, 65].

Молекулярно-біологічний метод. Для ідентифікації матеріалу на наявність ДНК ВПЧ використовувався молекулярно-біологічний метод – ПЛР з типоспецифічними і видоспецифічними праймерами, що дозволяє виявляти вірусні послідовності в геномі клітин пухлин ШМ в 95-100% випадків. Проводилося генотипіювання вірусної панелі високого (16, 18, 31, 33) і низького (6, 11) онкогенного ризику [33].

Гістологічне дослідження проводилося методом прицільної біопсії патологічної ділянки ШМ, під контролем кольпоскопії. Біопсія виконувалася шляхом посічення щипцями біопсії і електроконізацією вагінальної ділянки ШМ. Матеріал фіксувався в 10% розчині формаліну. Матеріал забарвлювали традиційно гематоксилін-еозином [29].

При розрахунку показників в роботі використана методика статистичної обробки Ст'юдента в модифікації професора О.П. Мінцера [57, 58].

Згідно даній методиці розраховувалася середня арифметична величина за формулою:

M – сума досліджень / кількість досліджень, потім визначалося сигмальне відхилення за формулою:

$$st = (X_{\max} - X_{\min})/K, \text{ де}$$

X_{\max} – максимальне значення по варіаційному ряду, X_{\min} – мінімальне значення, K – коефіцієнт, що визначається за таблицею, залежно від кількості досліджень.

Середнє квадратичне відхилення розраховувалося за формулою:

$$m = \pm g \sqrt{V(n-1)}, \text{ де}$$

n – кількість досліджень.

Для визначення достовірності p обчислювали значення t за формулою:

$t = (M1 - M2) / V \times (m1 - m2)$, де $M1$ і $M2$ – значення середніх арифметичних у варіаційному ряду, $m1$ і $m2$ – значення середньоквадратичних відхилень.

Отже, в даній роботі використовувалися доступні, ефективні і безпечні методи дослідження й обстеження вагітних, що дозволяють провести виконати завдання певних етапів.

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА І СТРУКТУРА ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ

3.1 Чинники ризику розвитку доброякісних захворювань шийки матки

На підставі багаточисельних досліджень літератури [20, 107] виділені чинники ризику розвитку захворювань ШМ: ранній початок статевого життя, пізні менархе, велика кількість статевих партнерів, обтяжений акушерський анамнез ІПСШ, виробничий чинник тощо. Особливості становлення менструальної функції: ранне або пізніше менархе, раннє статеве дозрівання збільшують ризик розвитку, захворювань ШМ в 5,0-7,5 разу [22, 111].

Сексуальний анамнез: ранній початок статевого життя, надмірна сексуальна активність, велике число статевих партнерів створюють умови для інфікування і посилюють перебіг захворювань, інфікованість жіночого організму патогенною, бактеріальною і вірусною інфекцією. Однаково значимою в етіології аденокарциноми і цервікальної плоскоклітинної карциноми (ЦПК) визнана роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) [47, 118].

Для досягнення поставленої мети проведено комплексне обстеження 140 вагітних у віці від 17 до 41 року. Середній вік склав $24,8 \pm 2,4$ року.

Основна 1 група розділена на дві підгрупи: 1.1 підгрупа – 80 вагітних з обтяженим анамнезом невиношування; 20 вагітних без обтяженого анамнезу невиношування склали 1.2 підгрупу.

Всім пацієнткам проведено: збір анамнезу, загальний огляд, ретельне гінекологічне дослідження, клініко-лабораторне дослід-

ження, цитологічне дослідження мазків з поверхні ШМ, кольпоскопія, бактеріологічне і бактеріоскопія дослідження за загальноприйнятими методиками [33, 65].

При вивченні анамнезу приділялася увага початку статевого життя, наявності статевих партнерів, становленню (особливостям) менструальної функції, репродуктивному, контрацептивному анамнезу, перенесеним загальносоматичним і гінекологічним захворюванням, ПСШ, родинній схильності до злоякісних захворювань статевої сфери.

Проведено спостереження за 140 вагітними з патологією ШМ. Більшість пацієток були у віці 20-29 років: 105 (75,0%), юні першовагітні – 3 (2,1%). Із загального числа 80 вагітних (57,1%) страждали звичним невиношуванням, лише 20 вагітних (14,3%) з патологією ШМ зареєстровані без обтяженого анамнезу невиношування.

Аналіз менструальної функції показав, що вік менархе у пацієток коливався від 14 до 17 років (середній вік $14,9 \pm 0,4$ року). Хоча ранній початок менархе встановлений в 5 (3,6%) і, пізніше, у 7 (5,0%) пацієток відповідно. Середній вік початку статевого життя склав $19,7 \pm 1,2$ року. В той же час, ранній початок статевого життя мав місце у 21 пацієтки (15,0%), у шлюб вступали у віці від 15 до 26 років.

Найчастішим порушенням менструального циклу у всіх групах були нерегулярні менструації (17,0%, 18,0%). Порушення менструального циклу в анамнезі за типом олігоменореї (тривалість циклу 40-90-120 днів) спостерігалось у пацієток 1 групи – 12 (12,0%), в 2 групі – у 12 (30,0%). При аналізі сексуальної поведінки було відмічено, що ранній початок статевого життя (від 15 років) спостерігався в 1 групі – в 21 (21,0%), в 2 групі – у 6 (15,0%).

Провідною скаргою в 1 досліджуваній групі з'явилася наявність скарг, пов'язаних із загрозою переривання вагітності. ШМ під час вагітності є надзвичайно важливою анатомічною і функціональною структурою. Порушення, що виникають в ШМ, можуть серйозно впливати на перебіг і результат вагітності [23, 118]. Перебіг різних захворювань ШМ у вагітних мав загальні особливості: тенденція до прогресу і наявності клінічних проявів, основними з яких були патологічні виділення зі статевих шляхів. Рясні білі гнійноплідного характеру були пов'язані із запальними процесами. Кров'яністі виділення були обумовлені деструктивними змінами патологічних утворень і клінічними проявами загрози переривання вагітності [25, 124]. Основними скаргами вагітних з патологією ШМ були тягучі болі внизу живота і поперекової області (63,8%) і кров'яністі виділення, що малять, зі статевих шляхів.

Результати обстеження вагітних встановили високий відсоток супутніх екстрагенітальних захворювань: хронічний пієлонефрит – у 19 (19,0%), тироїдна дисфункція – майже у кожної другої пацієнтки (48,0%), дефіцит маси тіла – в кожній четвертій (24,0%), анемія різного ступеня тяжкості діагностована у кожній третій вагітній (33,0%), а в двох вагітних (2,0%) була відмічена вегетосудинна дистонія.

З анамнезу більшості пацієнток виявлена висока частота гінекологічних захворювань у минулому. При цьому, в структурі гінекологічних захворювань у 21 з 60 пацієнток у минулому були запальні захворювання матки і придатків, що склало 35,0%. Кожна друга жінка у минулому мала патологію ШМ (52,6%). Кожна десята вагітна страждала на первинне і вторинне безпліддя (10,0%). На ІПСШ вказували 24 жінки (40,0%). Тільки 7 пацієнток (12,3%) не мали гінекологічних захворювань. Як контрацепцію, в основному, використовували ВМК, що склало 53,7%.

При оцінці гінекологічних захворювань в анамнезі звертає на себе увагу висока частота ЗПСШ у пацієток всіх груп (36,0 та 32,5% відповідно).

Захворювання ШМ в анамнезі відзначали 50 пацієток 1 основної групи, що склало 50,0%, і 6 пацієток 2 групи, що склало 15,0% (таблиця 3.1). Звертає на себе увагу висока частота патології ШМ в анамнезі у обстежуваних вагітних.

Таблиця 3.1

**Структура захворювань шийки матки в анамнезі
серед обстежених**

Захворювання	1 група (n=100)	2 група (n=40)	Всього (n=140)
ЗПСШ	36 (36,0%)	13 (32,5%)	49 (35,0%)
Ендоцервіцит	10 (10,0%)	-	10 (7,1%)
Доброякісні захворювання ШМ	50 (50,0%)	6 (15,0%)	56 (40,0%)*
Поліпи цервікального каналу	1 (1,0%)	-	1 (0,7%)*

Примітка. * $p < 0,05$ — достовірність відмінності показників порівняно з 2 групою.

При вивченні репродуктивного анамнезу виявлена висока частота обтяженого акушерського анамнезу. З анамнезу більшості пацієток виявлена висока частота втрат вагітностей. При аналізі репродуктивного анамнезу встановлено, що серед вагітних з патологією ШМ 1 мимовільного викидня в анамнезі відмічено в 35 (35,0%), 2 репродуктивних втрати в 40 (40,0%), 3 втрати у 15 пацієток (15,0%), більше 4 втрат – в 10 (10,0%).

Передчасні пологи в анамнезі зареєстровані у кожної третьої жінки (33,0%); у кожної п'ятої (20,0%) – вагітності, що не розвиваються, в різні терміни. Медичні аборти в 33,0% випадків (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Репродуктивні втрати у вагітних з патологією шийки матки (n=100)

Показник	Абс.	%
Мимовільний викидень в анамнезі	35	35,0
2 репродуктивні втрати	40	40,0
3 репродуктивні втрати	15	15,0
4 репродуктивні втрати	10	10,0
Передчасні пологи	33	33,0
Медичні аборти	33	33,0

Перші пологи зареєстровано у 8 (8,0%) пацієнток 1 групи, 16 (40%) – 2 групи (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Оцінка репродуктивного анамнезу

Показник	1 група (n=100)	2 група (n=40)	Всього (n=140)
Першовагітні	8 (8,0%)	16 (40,0%)	24 (17,1%)
Повторновагітні	38 (38,0%)	14 (35,0%)	52 (37,1%)
Пологи в анамнезі	28 (28,0%)	11 (27,5%)	39 (27,9%)
Мимовільні викидні	71 (71,0%)	8 (20,0%)	79 (56,4%)
Позаматкова вагітність	2 (2,0%)	1 (2,5%)	3 (2,1%)

Ранні репродуктивні втрати в анамнезі були у кожної другої жінки в 1 і 2 групах (71 з 140 – 50,7% та 22 з 140 – 55% відповідно).

У кожної третьої жінки в анамнезі були штучні аборти (37,0 та 28,0%). Позаматкова вагітність однаково часто зустрічалася у пацієнток всіх груп (2,0 та 2,5%), на первинне безпліддя страждали 5,6% пацієнток обох груп.

Захворювання ШМ спостеріналися частіше у повторно вагітних жінок, анамнез яких був значно частіше обтяжений репродуктивними втратами і штучними абортами відповідно.

З метою виявлення патології ШМ нами проведено обстеження з I триместру 100 вагітних, що включали огляд, узяття цитологічного мазка, проведення розширеної кольпоскопії, за необхідності – узяття біопсії. Характер і ступінь вираженості візуальних змін ШМ визначалися за допомогою дзеркал; були різні, залежно від її патології. При огляді неозброєним оком обстежених нами вагітних визначалися псевдоерозії, цервіцити, поліпи.

При везікальному огляді піхви і ШМ в 78 (78,0%) вагітних була виявлена патологія ШМ. Діагноз був підтверджений кольпоскопічним дослідженням. При огляді ШМ в дзеркалах було виявлено, що лише в 22 (22,0%) вагітних були відсутні патологічні візуальні зміни ШМ (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

Дані візуального огляду ШМ у вагітних 1 групи (n=100)

Характер візуальних змін	Абс.	%
Не змінена	22	22,0
Гіпертрофія	57	57,0
Старі розриви шийки матки	12	12,0

Продовження таблиці 3.4

Характер візуальних змін	Абс.	%
Деформація ШМ післяпологовими розривами	19	19,0
Ектропіон	18	18,0
Ектопія	53	53,0
Поліпоподібні утворення	6	6,0

Структура патології ШМ представлена таким чином: ектопія циліндрового епітелію – у 53 пацієнток (53,0%), цервіцит – у 20 (20,0%), старий розрив ШМ – у 19 (19,0%), поліп ШМ – у 6 (6,0%). Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) встановлена у 10 пацієнток, що склало 10,0%, при цьому ІЦН діагностована лише у вагітних з обтяженим невиношуванням в анамнезі, що дозволяє судити про травматичний генез. У 86,0% випадків патологія ШМ поєднувалася із запальними процесами піхви.

При везікальному огляді піхви і ШМ була у всіх вагітних виявлена патологія ШМ. Діагноз був підтверджений кольпоскопічним дослідженням.

Гіпертрофія ШМ спостерігалася в 57 (57,0%) вагітних, рубцева деформація ШМ – в 12 (12,0%), деформація ШМ післяпологовими розривами в 19 (19,0%), ектропіон – у 18 (18,0%), ектопія ШМ – у 53 (53,0%), поліповидні утворення в цервікальному каналі – у 6 (6,0%). У 86,0% випадків патологія ШМ поєднувалася із запальними процесами піхви.

Характер і ступінь вираженості візуальних змін ШМ визначалися за допомогою дзеркал; були різні, залежно від її, патології. При

огляді неозброєним оком обстежених нами вагітних визначалися псевдоерозії, цервіцити, старі розриви ШМ, поліпи.

Псевдоерозії представляли яскраво червону облямівку довкола зовнішнього зіву із зернистою поверхнею і відносно чіткими кордонами. У більшості хворих розмір псевдоерозії не перевищували 2 см, в деяких досягали 3-4 см. У походженні псевдоерозії основне значення завжди надавали пологовій травмі. В даний час розрізняють природжені, посттравматичні і дисгармональні псевдоерозії [41, 132].

Цервіцити характеризувалися гіперемією зовнішнього покриву ШМ і області входу в цервікальний канал, набряклістю слизової оболонки.

При огляді за допомогою дзеркал змін ШМ в 9 з 140 вагітних (15,8%) виявлені незначні або помірні післяпологові розриви. При цьому, висока частота старих розривів ШМ 16,7% встановлена у вагітних з анамнезом, що обтяжений невиношуванням.

При огляді неозброєним оком у обстежених вагітних з поліпами ШМ визначалися круглі утворення діаметром 0,5-2 см. Утворення мали гладку поверхню червоного кольору, що обумовлене тонкістю епітеліального покриву, крізь який просвічувалася багата судинами сполучнотканинна основа [66, 138].

При вживанні спеціальних методів дослідження та аналізі отриманих була визначена структура захворювань ШМ.

Як видно з таблиці 3.5, найчастіше в структурі захворювань ШМ у вагітних 1 групи виявлявся хронічний цервіцит, який діагностований у 31,0% вагітних. Часто зустрічалася деформація ШМ, обумовлена переважно втручаннями на ШМ (абортами, пологами). Дійсна ерозія діагностована в 16,0% вагітних.

Таблиця 3.5

Структура захворюваності ШМ у вагітних 1 групи (n=100)

Показник	Абс.	%
Цервіцит	31	31,0
Ектропіон	6	6,0
Старий розрив ШМ	26	26,0
Ерозія	16	16,0
Ендоцервікоз	6	6,0
Поліп ШМ	3	3,0

У таблиці 3.6 представлена структура захворювань ШМ у пацієнток 2 групи, вагітних з доброякісними захворюваннями ШМ без репродуктивних втрат.

Таблиця 3.6

Структура захворюваності ШМ у вагітних 2 групи (n=40)

Показник	Абс.	%
Цервіцит	6	15,0
Старий розрив ШМ	3	7,5
Ерозія	29	72,5
Поліп ШМ	1	2,5
Ендоцервікоз	1	2,5

Дослідження ШМ показали, що основними патологічними змінами на ШМ з'явилися: хронічний цервіцит – 15,0%, ерозія ШМ – 72,5%. Поліп і ендоцервікоз встановлені у 2,5% пацієнток (таблиця 3.7).

Таблиця 3.7

Структура патології ШМ у вагітних 1 та 2 груп (n=140)

Показник	Абс.	%
Цервіцит	37	26,4
Старий розрив ШМ	29	20,7
Ерозія	41	29,3
Поліп ШМ	6	4,3
Ендоцервікоз	7	5,0

Дослідження ШМ показали, що основними патологічними змінами на ШМ у вагітних встановлені ерозія (29,3%); цервіцит – 26,4%, старий розрив ШМ – 20,7% відповідно.

У 1.1 підгрупі частіше зустрічались гіпертрофія ШМ (72,5%), ектопія (67,5%) та старі розриви ШМ (33,7%), в 1.2 підгрупі – ектопія (82,5%), гіпертрофія ШМ (80,0%) та старі розриви ШМ (50,0%). Діагноз був підтверджений кольпоскопічним дослідженням (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

Структура кольпоскопічних заключень по підгрупах

Діагноз	1.1 підгрупа (n=80)	1.2 підгрупа (n=20)	Всього (n=100)
Гіпертрофічне подовження ШМ	58 (72,5%)	16 (80,0%)	74 (74,0%)
Ектопія	54 (67,5%)	17 (82,5%)	71 (71,0%)
Ектропіон	18 (22,5%)	8 (40,0%)	26 (26,0%)
Поліп цервікального каналу	6 (7,5%)	4 (20,0%)	10 (10,0%)

Продовження таблиці 3.8

Діагноз	1.1 підгрупа (n=80)	1.2 підгрупа (n=20)	Всього (n=100)
Цервіцит	8 (10,0%)	4 (20,0%)	12 (12,0%)
Старий розрив ШМ	27 (33,7%)	10 (50,0%)	37 (37,0%)
Децидуоз	4 (5,0%)	-	4 (4,0%)

Розширена кольпоскопія дозволила чітко визначити співвідношення циліндрового епітелію і плоского епітелію в епітеліальному покриві ШМ [50, 156]. При обробці 3% оцтовою кислотою ектопія циліндрового епітелію мала характерний вигляд гроноподібних скупчень дрібних або кулеподібних або довгастих сосочків насиченого червоного кольору [163]. У деяких вагітних в сосочках були виразно видно судинні петлі. У 70% жінок ектопія виявлена на шийці нормальної форми і в 30% на тлі ектропіона. Ектропіон виявлявся не лише в тих, що народжували, але й у жінок, які не мали пологів в анамнезі.

Розчином Люголя поліпи ШМ не забарвлювалися. Відсутність забарвлення свідчила про те, що епідермізація поліпів відбувається за рахунок незрілого метаплазованого епітелію. При цитологічному дослідженні поліпи не розпізнавалися. Мав місце цитологічний висновок про наявність ендocerвікозу, в цитограмах цих пацієнток виявлені клітини плоского і циліндрового епітелію [81, 172].

При розширеній кольпоскопії, при дифузних кольпитах візуалізувалися точкові крововиливу, набряклість, рівномірно і часто розташовані невеликі судинні петлі, утворені з тонких і звивистих капілярів. Описана картина свідчила про виражене запалення. При

хронічному процесі гіперемія була виражена слабо, а верхівка петель судин мала білий колір, що нагадувало розсипану манну крупу.

При цитологічному контролі в мазках 50% вагітних виявлені ознаки запалення.

За даними літератури патологія ШМ визначає перспективи до виношування вагітності і своєчасних пологів [88, 181].

Відсутність скринінгового обстеження і лікування жінок в пре-дгравідарний період призводить до того, що у більшості жінок раннього і середнього репродуктивного віку не виявляється патологія ШМ.

Зважаючи на широку дискусію по питаннях сучасної діагностики і лікуванні ШМ, відсутня система цитологічного і кольпоскопічного скринінгу у вагітних, не розроблена тактика їх ведення [50, 197].

3.2 Роль уrogenітальної інфекції в розвитку доброякісних захворювань шийки матки

Метою даної частини дослідження з'явилося оцінити роль уrogenітальної інфекції в розвитку доброякісних захворювань ШМ у вагітних.

Для вирішення поставлених завдань було проведено дослідження 140 вагітних, яких було розподілено на дві підгрупи (1.1 та 1.2) та 2 контрольну групу. Пацієнтки обстежувалися із застосуванням комплексу найбільш інформативних методів діагностики [65, 88].

Встановлено, що з 100 обстежених основної групи в 80 вагітних (80,0%) зареєстровані доброякісні захворювання ШМ.

Аналіз результатів мікроскопічного і мікробіологічного методів дослідження показав високу частоту ІПСШ (таблиця 3.9).

Таблиця 3.9

Структура збудників (n=100)

Збудник	Кількість обстежених	%
ВПЛ	2	2,0
ВПГ	62	62,0
ЦМВ	68	68,0
Ureaplasma ur.	13	13,0
Mycoplasma hom.	21	21,0
Chlamydia trach.	17	17,0
Gardnerella vag.	28	28,0
Candida alb.	21	21,0
Моноінфекція	25	25,0

У 86,0% випадків патології ШМ поєднувалося із запальними процесами піхви.

Бактеріологічне дослідження і ПЛР – дослідження зіскрібків з цервікального каналу виявило практично у всіх вагітних порушення мікробіоценозу піхви, а також високу частоту ІПСШ: ВПГ (62,0%), ЦМВ (68,0%), уреаплазми (13,0%), мікоплазми (21,0%), хламідії (17,0%), гарднерели (28,0%), кандиди (21,0%). Найчастіше спостерігалися асоціації вірусів, бактерій і грибів, моноінфекція виявлялася лише у 25 (25,0%) пацієнток.

Встановлено, що у вагітних з втратами вагітності в анамнезі ЦМВ був виявлений в 60,0%, при цьому частота цієї інфекції при патологічних процесах ШМ склала 66,6%, а у вагітних без доброякісних захворювань ШМ – 68,5%.

У вагітних із захворюваннями ШМ частіше чим в контрольній групі виявлялася бактеріальна і вірусна інфекція, а особливо її поєднані форми.

У вагітних з патологією ШМ одна інфекція виявлена в 12 (12,0%), дві інфекції – у 26 (26,0%), три інфекції – у 20 (20,0%), більше чотирьох інфекцій – у 42 (42,0%). Тоді як у вагітних без патологічних процесів ШМ одна інфекція виявлена в 3 (15,0%), дві інфекції – у 8 (40,0%), три інфекції – у 5 (25,3%) (таблиці 3.10, 3.11).

Таблиця 3.10

**Частота інфекції у вагітних з патологією
ШМ (n=100)**

Показник	Абс.	%
Одна інфекція	12	12,0
Дві інфекції	26	26,0
Три інфекції	20	20,0
Чотири інфекції	42	42,0

Таблиця 3.11

**Частота інфекції у вагітних без патології
ШМ (n=40)**

Показник	абс.	%
Одна інфекція	3	7,5
Дві інфекції	8	20,0
Три інфекції	5	12,5
Чотири інфекції	-	-

З числа досліджуваних вагітних I ступінь чистоти мазка встановлений при патології ШМ у 11,0% випадків, II – в 26,0% випадків, III – в 20,0% випадків, IV ступінь – в 41,0% випадків. Тоді як в контрольній групі I ступінь чистоти мазка встановлений у 55,0% вагітних, IV ступінь – лише у 5,0% обстежуваних (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Результати бактеріоскопічного обстеження
жінок 1 групи (n=100)**

Показник	Абс.	%
I ступінь чистоти	12	12,0
II ступінь чистоти	26	26,0
III ступінь чистоти	21	21,0
IV ступінь чистоти	41	41,0

Частота доброякісних захворювань ШМ у вагітних склала 80,0%. В результаті обстеження вагітних був виявлений високий відсоток інфекційної патології, а саме ІПСШ – 91,0% випадків.

Дослідження вагінального вмісту на ступінь частоти дозволило встановити, що в 61,0% випадків відповідала III-IV ступінь чистоти. Клінічно це виявлялося великою кількістю слизисто-гнійних виділень із запахом, гіперемією і моцерацією слизової оболонки піхви. Лише у кожній п'ятій вагітній (20,0%) встановлено I ступінь чистоти мазків.

При порівнянні аналізі встановлено, що найчастіше реєструвалися вірусні інфекції: ЦМВ виявлений в 68 (68,0%) вагітних, ВПГ – у 61 (61,0%) вагітних. Також діагностовано високий відсоток уреоплазменної і мікоплазменної інфекції – 13,0 і 20,0% відповідно, хламідійна інфекція встановлена в 17,0% випадків, гарднерельоз –

у 27,0% вагітних. Трихомоніаз виявлено у 7,0% пацієток. Слід зазначити, що моноінфекція була встановлена у 23 вагітних (23,0%), асоціації двох ІПСШ – у 38 (38,8%) вагітних, асоціації трьох інфекцій – у 19 (19,0%) вагітних. З числа обстежених вагітних не виявлено ІПСШ лише у 9 вагітних, що склало 9,0%.

При аналізі 2 групи виявлено ЦМВ у вагітних з патологією ШМ в 67,5%, тоді як у вагітних без патології ШМ – в 60,0%. ВПГ в 2 групі виявлено в 67,5% випадків. Достовірних відмінностей в двох групах за результатами мікоуреаплазменної інфекції не виявлено – 21,0 і 20,0% відповідно.

Дослідження показали, що найчастіше діагностовано ЦМВ інфекцію у вагітних з патологією ШМ і невиношуванням вагітності в анамнезі, порівняно з вагітними з патологією ШМ (1 і 2 групи) – в 2 рази (68,0 і 27,5%).

За даними сучасної літератури [84, 206], кількість ІПСШ останнім часом неухильно зростає, що сприяє розвитку і призводить до патологічних процесів ШМ. За весь період вивчення патології ШМ висувалося декілька концепцій розвитку захворювань ШМ: роль запальних процесів статевих органів, порушень менструального циклу, травм (пологи, аборти), порушень місцевого імунітету [33].

Отже, чинниками ризику захворювання ШМ у вагітних є висока частота ІПСШ, ранній початок статевого життя, низький рівень інформованості населення; відсутність скринінгового обстеження і лікування жінок в прегравідарний період. Комплексне, поетапне обстеження жінок з анамнезом, що обтяжений невиношуванням або звичним невиношуванням дозволить своєчасно виявити патологічні процеси ШМ та використати удосконалені лікувально-профілактичні заходи.

3.3 Результати цитологічного та кольпоскопічного скринінгу

Одним з основних базових загальноновизнаних методів діагностики захворювань ШМ є цитологічний метод дослідження, який дозволяє виявити передракові зміни за 3-10 років до розвитку раку ШМ [7, 45].

На жаль, дотепер серед гінекологів існує помилкова думка про небезпеку поглибленого цитологічного обстеження ШМ у вагітних через можливі ускладнення вагітності [89, 222].

Нами проведено цитологічне дослідження всім вагітним.

При проведенні цитологічного дослідження мазків з екзо- і ендocerвіксу нами було виявлено, що мазки I типу (PAP I) визначалися лише у 33 (33,0%) пацієнток (таблиця 3.13). У них переважали клітини проміжних шарів; була велика кількість човноподібних клітин середніх розмірів, при цьому спостерігався активний цитоліз клітин, про який свідчила велика кількість «голих ядер», клітинного детриту і обривків цитоплазми [50].

Таблиця 3.13

Особливості цитологічних мазків у вагітних

1 основної групи

PAP	1.1 підгрупа (n=80)	1.2 підгрупа (n=20)	Всього (n=100)
I тип	20 (25,0%)	13 (65,0%)	33 (33,0%)
II тип	60 (75,0%)	7 (36,4%)	67 (67,0%)
III тип	-	-	-
IV-V тип	-	-	-
Гіпер- і паракератоз	-	-	-
Коойлоцити	2	-	2,0

Відмічено велику кількість паличок Додерлейна. Цитолізу піддавався переважно проміжний шар клітин, що містить в цитоплазмі багато глікогену, поверхневі клітини не змінювалися.

Запальні зміни II типу (РАР), що характеризуються незначною зміною клітинних елементів у вигляді збільшення ядер і появи клітин метаплазованого епітелію, були виявлені в 67 (67,0%) вагітних.

Цитологічні особливості мазків при інфекційних ушкодженнях ШМ залежали від виду збудника і тривалості запального процесу. При неспецифічному запаленні в мазках виявлялися багаточисельні поліморфноядерні лейкоцити, гістіоцити, неідко плазматичні клітини і лімфоцити [33]. За нашими даними, склад клітинної популяції епітеліальних клітин був різний. У цитоплазмі клітин багат шарового плоского епітелію (БПЕ) спостерігалися дрібні або крупні вакуолі, ядра клітин з явищами анізокаріозу, а також каріопікнозу. Епітеліальні клітини ендocerвіксу при запаленні також зазнавали дистрофічні зміни, їх ядра були різної форми і величини.

У деяких мазках виявлялися спори, псевдоміцелій і міцелій. Структура міцелію схожа на бамбук, укрупненим ядром неправильної форми, нечіткою структурою хроматину і невеликою прозорою зоною прояснення довкола ядра [7].

При загрозі переривання вагітності в цитологічних мазках спостерігалася змішана вагінальна мікрофлора, були присутні клітини різних шарів епітелію з переважанням поверхневих оксифільних клітин [45].

Цитологічні ознаки папіломавірусного ушкодження ШМ у вигляді наявності койлоцитів або «балонних клітин» у поєднанні з дискератозом БПЕ були виявлені в 2 (2,0%) вагітних. Крім того, в мазках виявлялися оксифільно і базофільно забарвлені клітини поверхневого і проміжного шарів епітелію, двоядерні клітини і багатоядерні симпласти.

Койлоцити були клітинами БПЕ проміжного типу, мали одне або декілька гіперхромних ядер неправильної форми, довкола яких визначалася оптично світла зона з нерівними контурами, цитоплазма була збережена лише у вигляді вузького обідка по периферії клітини [89].

Дискератоцити були дрібними поверхневими клітинами. БПЕ з гіперхромними ядрами та еозинофільною цитоплазмою, які в більшості були комплексними.

Отже, представлені дані ще раз підтверджують, що цитологічний метод дослідження в даний час залишається провідним в діагностиці захворювань ШМ. Інтерпретація цитологічних мазків під час вагітності дозволяє не лише визначити захворювання ШМ, але і виявити особливості перебігу гестаційного процесу.

Проведена розширена кольпоскопія як вагітним з доброякісними захворюваннями ШМ, так і вагітним без патологічних процесів на ШМ.

Усіх досліджуваних вагітних розподілено на наступні підгрупи:

1 основна група – вагітні з доброякісними захворюваннями ШМ:

1.1 – вагітні з обтяженим невиношуванням в анамнезі,

1.2 — вагітні без обтяженого невиношування в анамнезі;

2 контрольна група – вагітні без патології ШМ:

2.1 – вагітні без обтяженого акушерського анамнезу;

2.2 – вагітні з обтяженим невиношуванням анамнезу.

Розширена кольпоскопія, проведена всім вагітним, виявила наявність ектопії ШМ у 70 (70,0%) пацієнок, гіпертрофії ШМ – у 73 (73,0%), старий розрив ШМ зафіксовано у 36 (36,0%), деформації ШМ післяпологовими розривами – в 25 (25,0%), ектропіону – у 22 (22,0%), поліпоподібних утворень в цервікальному каналі – у 10 (10,0%). Кровоточивість при огляді спостерігалася в 11 (11,0%) вагітних.

При аналізі кольпоскопічних висновків (таблиця 3.14) в 3 (3,0%) випадках встановлено поєднання старого розриву ШМ і ерозії, в 3 (3,0%) випадках – ІЦН та ендocerвіцит, старий розрив ШМ і ендocerвіцит – в 3 (3,0%) випадках, поліп цервікального каналу і ендocerвіцит – в одному випадку. У 18,0% випадків встановлено поєднання двох патологічних станів ШМ.

Таблиця 3.14

Структура кольпоскопічних висновків

Діагноз	1.1 підгрупа (n=80)	1.2 підгрупа (n=20)	Всього (n=100)
Гіпертрофічне подовження ШМ	58 (72,5%)	15 (75,0%)	73 (73,0%)
Ектопія	54 (67,5%)	16 (80,0%)	70 (70,0%)
Ектропіон	18 (22,5%)	7 (35,0%)	25 (25,0%)
Поліп цервікального каналу	6 (7,5%)	4 (20,0%)	10 (10,0%)
Цервіцит	8 (10,0%)	4 (20,0%)	12 (12,0%)
Старий розрив ШМ	27 (33,7%)	9 (45,0%)	36 (36,0%)
Дециодуз	4 (5,0%)		4 (4,0%)

Ектопія ШМ, діагностована в 70 (70,0%) вагітних, мала розмиті нечіткі кордони, сосочки циліндрового епітелію яскраво-червоного кольору були подовженими і набряклими. Поверхня ектопії легко кровоточила при контакті, спостерігалася посилена продукція слизу. Інколи збільшені сосочки цервікального епітелію набували схожості з поліпами, або ставали, дещо схожими на кондиломи, особливо якщо декілька сосочків виходили з однієї складки.

Кількість вивідних проток і розміри функціонуючих залоз у вагітних різко збільшувалася, довкола деяких з них можна було визначити білі епітеліальні обідки («ороговеваючі» залози).

Дані кольпоскопічного дослідження у вагітних 1 групи наведено в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Дані кольпоскопічного дослідження у вагітних 1 групи

Кольпоскопічні ознаки		Абс.	%
Нормальні кольпоскопічні картини (42%)	Оригінальний багат шаровий епітелій	17	17,0
	Ектопія із зоною трансформації	24	24,0
Ектропіон		22	22,0
Аномальні кольпоскопічні картини (58%)	Ацетобілий епітелій	27	27,0
	Лейкоплакія	29	29,0
	Мозаїка	17	17,0
	Пунктація	20	20,0
	Німії й однегативний епітелій	6	6,0
	Атипові судини	8	8,0
Поліпоподібні утворення церві кального каналу		15	15,0
Децидуоз		4	4,0
Запалення		79	79,0

Судини в стінках ретенційних кіст, а також на тлі білих плям метаплазованого епітелію, були деформовані і мали вигляд атипової васкуляризації. При проведенні диференціального діагностики про-

водилася проба з оцтовою кислотою: позитивний судинозвужувальний ефект свідчив про доброякісність процесу. З'являння зовнішнього зіву спостерігалось в 22 (22,0%) вагітних. У 10 (10,0%) пацієнток були діагностовані поліпоподібні утворення цервікального каналу, розмірами від 0,5 до 3,5 см, які відрізнялися за величиною, формою, кольором і станом поверхні. В 5 (5,0%) вагітних вони мали грушовидну, овальну або стрічкоподібну форму, гладку поверхню і ніжку різної довжини. В 7 (7,0%) вагітних вони розташовувалися в області зовнішнього зіву на широкій підставі. У 6 (6,0%) випадків поліпоподібні утворення мали нерівну, часточкову структуру. Колір поліпоподібних утворень визначався особливостями їх васкуляризації і був надзвичайно різним: від білястого до синюшно-багрового. На поверхні 8 (8,0%) поліпів була виявлена дійсна ерозія за рахунок стоншування і десквамації поверхневого епітелію, що клінічно виявляється наявністю кров'яних виділень, що і послужило згодом свідченням до видалення цих поліпоподібних утворень.

Вогнища децидуозу ШМ визначалися у 4 (4,0%) пацієнток у вигляді піднесених аморфних утворень округлої форми діаметром від 0,5 до 3,5 см яскраво-рожевого або жовтуватого кольору з вираженою васкуляризацією.

Аномальні кольпоскопічні картини: пунктація (ніжна і груба), мозаїка (ніжна і груба), ацетобілий епітелій і йоднегативні ділянки (що не реагують на тест з оцтовою кислотою) були виявлені в 58 (58,0%) вагітних.

Пунктація визначалася у 20 (20,0%) пацієнток як йоднегативна ділянка, покрита однаковими по величині червоними крапками. Ніжна пунктація характеризувалася дрібними, однаковими, рівномірно розташованими крапками; груба – крупними, рельєфними, нерівномірними крапками. Проба Шиллера, найчастіше, була негативною.

Гістологічно червоні крапки були сполучнотканинними сосочками багат шарового плоского епітелію, в яких візуалізувалися петлі капілярів (васкуляризація атипії епітелію).

Мозаїка була виявлена в 17 (17,0%) вагітних і виглядала як багатокутні ділянки, розділені червоними нитками капілярів. Гістологічно це розгалужені в епітелії стромальні сосочки з судинами усередині. Ніжна мозаїка в 9 (9,0%) нагадувала сітчасту мармуровість, не підносилася над довколишніми тканинами, а груба мозаїка в 8 (8,0%) вагітних була схожа на «бруківку» і була острівцями різної величини і форми з вираженими борознами інтенсивно червоного кольору. Проба Шиллера, як правило, була негативною. При обробці оцтовою кислотою картина грубої мозаїки ставала виразнішою.

Грубі зміни на шийці матки у вигляді товстої лейкоплакії, густого ацетобілого епітелію, що підноситься, з грубою мозаїкою і пунктацією, були виявлені в 8 (8,0%) вагітних.

Йоднегативна зона виявлялася лише за допомогою проби Шиллера в 6 (6,0%) вагітних і була такою, що не підноситься над поверхнею довколишніх тканин, «німа йоднегативна» ділянка, з чіткими контурами, яка має химерні форми, нагадуючи епідерміс. Йоднегативні ділянки обумовлені нерівномірним потовщенням і накопиченням глікогену епітелієм.

Отже, проведені дослідження виявили високу частоту патологічних змін ШМ у вагітних. Найбільш складним ми вважаємо діагностику аномальних кольпоскопічних картин у вагітних, що вимагають проведення подальших досліджень, від результатів яких залежить подальша тактика ведення вагітної. Отримані результати свідчать про необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали розділу були використані у таких публікаціях:

1. Машир НВ. Етіопатогенетичні особливості рецидивуючих фонових захворювань шийки матки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;2:42-6. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-02-7
2. Salmanov AG, Artyomenko V, Mashyr NV. Cervicitis as a cause of preterm birth in women. Wiad Lek. 2022;75(11 p2):2715-21. DOI: 10.36740/WLek202211201.

РОЗДІЛ 4

ПРОФІЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

4.1 Клінічна характеристика обстежених жінок

На II етапі була проведена клініко-лабораторна оцінка удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у 60 жінок із патологією ШМ в анамнезі, яких було розподілено на дві групи:

3 група – 30 жінок, які отримували загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи;

4 група – 30 жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Вік обстежених жінок коливався від 18 до 43 років. Середній вік обстежених, в середньому, складає $23,5 \pm 1,8$ року. Розподіл за віком серед груп, що вивчаються, представлений в таблиці 4.1. Середній вік 3 групи склав $23,5 \pm 2,3$ року, в 4 – $24,7 \pm 2,3$ року.

Таблиця 4.1

Віковий склад жінок в групах (%)

Вік	3 група (n=30)	4 група (n=30)
До 19	3,3	3,3
20-29 років	76,7	73,3
30-39 років	16,7	23,3
Старше 40 років	6,7	3,3

Як видно з представлених даних, в дослідженні брали участь, в основному, жінки активного репродуктивного віку, а саме – 76,7 та

73,3%, підлітки складали по 3,3% відповідно. Із загальної кількості жінок до старшої вікової групи відносилися 6,7 та 3,3% вагітних відповідно.

Таблиця 4.2

Характеристика місця проживання (%)

Показник	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Міські	36,7	33,3
Сільські	63,3	66,7

Серед жінок, що знаходилися під спостереженням, переважали мешканки села – 63,3 та 66,7% відповідно, кількість міських жінок була 36,7 та 33,3% відповідно.

Як представлено в таблиці 4.3, в дослідженні брали участь, в основному, домогосподарки – 73,3 та 76,7%, службовці – 26,7 та 23,3% відповідно.

Таблиця 4.3

Соціальний стан обстежених пацієток (%)

Показник	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Домогосподарки	76,7	73,3
Службовці	23,3	26,7

Аналіз менструальної функції показав, що середній вік менархе складав $13,5 \pm 0,2$ року.

У більшості пацієток менструація встановилася відразу, менструації були регулярними в 86,7% жінок. З моменту менархе спостерігалися порушення менструального циклу по одному випадку, що становило 3,3%.

Настання менархе у обстежених жінок в більшості випадків було своєчасним. Вік менархе варіював від 11 до 14 років, складаючи в середньому в 3 групі – $12,2 \pm 0,9$, в 4 групі – $12,3 \pm 0,8$, і достовірно не відрізнявся від такого в популяції. Проте, пізніше менархе у жінок 3 групи спостерігалось в 10,0% випадків, тоді як у жінок 4 групи – в 6,7% випадків.

Найчастішим порушенням менструальної функції в обох групах були нерегулярні менструації (16,7 і 20,0% відповідно). Порушення менструальної функції в анамнезі за типом олігоменореї (тривалість циклу 40-90-120 днів) спостерігалось, переважно, у пацієток 3 групи (10,0%), в 4 групі цей показник становив 6,7%.

При аналізі сексуальної поведінки було відмічено, що ранній початок статевого життя (до 16 років) спостерігався в 3 групі – в 20,0%, в 4 групі – в 16,7% відповідно.

Вік початку статевого життя коливався від 16 до 25 років, в середньому складаючи $19,6 \pm 1,3$ років.

На момент обстеження були у шлюбі перебували 100% жінок.

Соматичний статус обстежених жінок характеризувався високим рівнем екстрагенітальних захворювань у минулому. Дані наведено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Екстрагенітальні захворювання в анамнезі (%)

Захворювання	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Дитячі інфекції	76,7	80,0
Хронічний тонзиліт	33,0	36,7
Дифузне збільшення щитовидної залози	23,3	23,3
Вірусний гепатит	6,7	3,3

Продовження таблиці 4.4

Захворювання	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Хронічний пієлонефрит	36,7	33,3
Захворювання ШКТ	43,3	40,0
Анемія	26,7	23,3
Апендектомія	3,3	6,7

Відмічена висока частота перенесених в дитинстві інфекцій як в 3, так і в 4 групах (76,7 і 80,0% відповідно). На хронічний тонзиліт страждали 33,3 та 36,7% пацієток по групах відповідно. Кожна четверта вагітна (23,3%) перебувала на обліку з приводу дифузного збільшення щитовидної залози.

Хронічний пієлонефрит мав місце у 36,7 та 33,3%; захворювання ШКТ – у 43,3 та 40,0% відповідно. Кожна п'ята жінка (26,7 та 23,3%) лікувала анемію до настання вагітності.

Таблиця 4.5

Оцінка репродуктивного анамнезу (%)

Показник	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Першовагітні	36,7	40,0
Повторновагітні	36,7	33,3
Первинне безпліддя	6,7	6,7
Вторинне безпліддя	3,3	3,3
Штучні аборти в анамнезі	30,0	26,7
Мимовільні викидні	70,0	66,7
Позаматкова вагітність	3,3	3,3

Перші пологи чекали 36,7% пацієток 3 групи та 40,0% – 4 групи. Ранні репродуктивні втрати в анамнезі були у 70,0% та 66,7% відповідно. У кожній третій жінки в анамнезі були штучні аборти (30,0 і 26,7% відповідно). Позаматкова вагітність однаково часто зустрічалася у пацієток обох груп (по 3,3%). На первинне безпліддя страждали по 6,7% пацієток обох груп.

При оцінці гінекологічних захворювань в анамнезі звертає на себе увагу висока частота ЗПСШ у пацієток обох груп (36,7 і 33,3% відповідно) (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Структура гінекологічних захворювань (%)

Захворювання	3 група (n=30)	4 група (n=30)
ЗПСШ	36,7	33,3
Доброякісні захворювання ШМ	100,0	100,0
Сальпінгоофорит	6,7	10,0
Ендометрит	36,7	30,0
Доброякісні кісти яєчників	3,3	3,3

Запальні захворювання матки і придатків виявлені у пацієток всіх груп з високою частотою: у 3 групі в 43,3% і в 4 групі в 40,0% відповідно. Звертає на себе увагу наявність патології ШМ в анамнезі у всіх обстежуваних вагітних.

У структурі захворювань ШМ (рис. 4.1) переважали гіпертрофія ШМ (50,0% та 46,7%) та ерозія ШМ (50,0% та 53,3%) у порівнянні із деформацією ШМ після патологічних пологів (33,3% та 26,7%) та поліпами цервікального каналу (по 6,7%) відповідно. Частота поєднаної патології ШМ складала у 3 групі – 40,0%, у 4 – 33,3%.

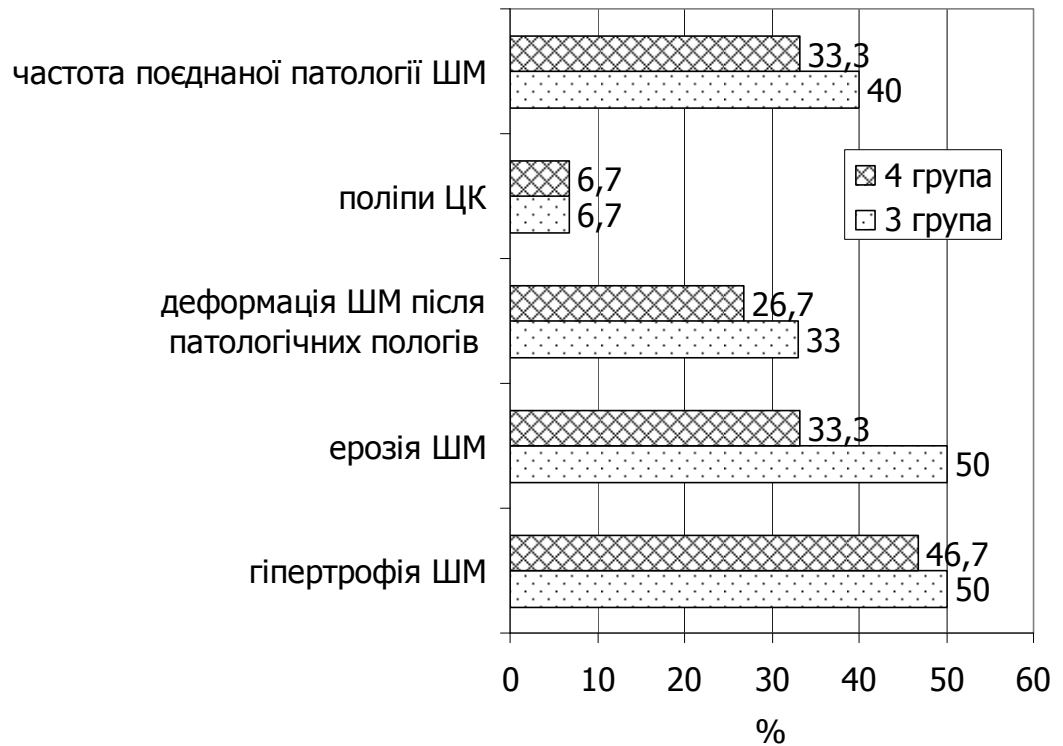


Рис. 4.1. Структура захворювань ШМ (%).

Анамнестичні дані про методи лікування – попередніх захворювань ШМ свідчать про неадекватне проведене лікування захворювань ШМ на етапі планування вагітності.

Отже, проведений аналіз свідчить про наявність обтяженого акушерського і гінекологічного анамнезу у більшості обстежуваних вагітних, наявності високої частоти патології ШМ, у пацієнок до настання вагітності, некоректній тактиці ведення пацієнок з патологією ШМ, що полягає в тривалому спостереженні пацієнок без проведення адекватного лікування до настання вагітності.

4.2 Особливості перебігу вагітності та пологів

У даному підрозділі представлені результати клініко-лабораторної оцінки ефективності удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Дані таблиці 4.7 свідчать, що у 4 групі жінок серед ускладнень вагітності були достовірно знижені частота загрози переривання вагітності у I триместрі (з 23,3 до 13,3%; $p < 0,001$), блювання вагітних (з 13,3 до 6,7%; $p < 0,001$), залізодефіцитної анемії у I триместрі (з 36,7 до 16,7%; $p < 0,001$), артеріальної гіпертензії (з 20,0 до 13,3%; $p < 0,001$), бактеріального вагінозу (з 10,0 до 3,3%; $p < 0,001$), кандидозу (з 6,7 до 3,3%; $p < 0,001$), загрози переривання вагітності у II триместрі (з 43,3 до 23,3%; $p < 0,05$), залізодефіцитної анемії у II триместрі (з 73,3 до 50,0%; $p < 0,001$), плацентарної дисфункції (з 33,3 до 20,0%; $p < 0,05$), внутрішньоутробної гіпоксії (з 30,0 до 16,7%; $p < 0,001$), затримки росту плода (з 13,3 до 6,7%; $p < 0,05$), преєклампсії середнього та важкого ступеня (з 23,3 до 6,7%; $p < 0,001$).

Таблиця 4.7

Частота ускладнень і захворювань при вагітності

Ускладнення	3 група (n=30)		4 група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
I половина вагітності				
Загроза переривання вагітності	7	23,3	4	13,3*
Істміко-цервікальна недостатність	10	33,3	5	16,7*
Блювання вагітних	4	13,3	2	6,7*
Залізодефіцитна анемія	11	36,7	5	16,7*
Артеріальна гіпертензія	6	20,0	4	13,3*
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів	1	3,3	1	3,3
Загострення хронічної герпетичної інфекції	2	6,7	2	6,7

Продовження таблиці 4.7

Ускладнення	3 група (n=30)		4 група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Кольпіт неспецифічний	2	6,7	2	6,7
Бактеріальний вагіноз	3	10,0	1	3,3*
Кандидоз	3	10,0	1	3,3*
Інфекції, що передаються статевим шляхом	2	6,7	1	3,3
II половина вагітності				
Загроза переривання вагітності	13	43,3	7	23,3**
Залізодефіцитна анемія	22	73,3	15	50,0*
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів	3	10,0	2	6,7
Порушення толерантності до глюкози	1	3,3	1	3,3
Плацентарна дисфункція	10	33,3	6	20,0*
Внутрішньоутробна гіпоксія плода	9	30,0	5	16,7*
Затримка зросту плода	4	13,3	2	6,7*
набряки вагітних	2	6,7	2	6,7
Прееклампсія легкого ступеня	3	10,0	2	6,7
Прееклампсія середнього і важкого ступеня	7	23,3	2	6,7**
Гепатоз вагітних	1	3,3	1	3,3
Кольпіт неспецифічний	4	13,3	3	10,0

Продовження таблиці 4.7

Ускладнення	3 група (n=30)		4 група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Бактеріальний вагіноз	3	10,0	2	6,7
кандидоз	6	20,0	5	16,7
Інфекції, що передаються статевим шляхом	3	10,0	2	6,7
Багатоводдя	2	6,7	2	6,7

Примітка. Достовірна відмінність від 3 групи * – $p < 0,001$ ** – $p < 0,05$.

При аналізі термінів розродження (таблиця 4.8) встановлено, що завдяки використанню удосконаленого нами алгоритму частота термінових пологів у 4 групі збільшилась на 6,7%, а передчасних – знизилась на 6,7% відповідно.

Таблиця 4.8

Результат вагітності з врахуванням терміну гестації (%)

Наслідок пологів з урахуванням терміну гестації	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Термінові пологи	83,3*	90,0
Передчасні пологи	10,0*	3,3
Запізнені пологи	6,7*	6,7

Примітка. Достовірна відмінність від 4 групи * – $p < 0,001$.

Серед ускладнень I та II періодів пологів (таблиця 4.9) звертає на себе увагу зниження рівня патологічного прелімінарного періоду

(з 43,3 до 30,0%; $p < 0,001$): передчасного розриву амніотичних оболонок (з 30,0 до 16,7%; $p < 0,001$), швидких пологів (з 16,7 до 10,0%; $p < 0,001$) та гіпоксії плода у пологах (з 20,0 до 13,3%; $p < 0,001$) серед жінок 4 групи.

Таблиця 4.9

Частота і структура ускладнень в I і II періодах пологів

Ускладнення	3 група (n=30)		4 група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Патологічний прелімінарний період	13	43,3	9	30,0*
Передчасний розрив амніотичних оболонок	9	30	6	16,7*
Первинна слабкість пологової діяльності	1	3,3	1	3,3
Вторинна слабкість пологової діяльності	1	3,3	1	3,3
Дистонія шийки матки	1	3,3	1	3,3
Дискоординація пологової діяльності	1	3,3	1	3,3
Слабкість потуг	1	3,3	1	3,3
Швидкі пологи	5	16,7	3	10,0*
Стрімкі пологи	2	6,7	1	3,3
Багатоводдя	1	3,3	1	3,3
Гіпоксія плода в пологах	6	20,0	4	13,3*
Відшарування плаценти	1	3,3	-	-

Примітка. Достовірна відмінність від 3 групи * – $p < 0,001$.

Незважаючи на те, що частота кесарських розтинів були нижче на 10,0% у жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, частота різних показань до операції кесарева розтину достовірно не відрізнялася (таблиця 4.10).

Таблиця 4.10

Показання до операції кесарева розтину

Показання	3 група (n=11)		4 група (n=7)	
	абс.	%	абс.	%
Неповноцінний рубець на матці	1	9,1	1	14,3
Тазове передлежання	1	9,1	1	14,3
Першородяща старшого віку, обтяжений акушерський анамнез	–	–	1	14,3
Екстрагенітальна патологія	1	9,1	1	14,3
Поперечне положення плода	–	–	–	-
Екзостоз малого тазу	1	9,1	–	-
Симфізіт	–	–	–	–
гіпоксія плода	2	18,2	1	14,3
Відсутність ефекту від пологозбудження	1	9,1	1	14,3
Аномалії пологової діяльності	1	9,1	1	14,3
Прееклампсія тяжкого ступеня	–	–	–	–
Відшарування плаценти	1	9,1	–	–
Клінічно вузький таз	2	18,2	–	–

Серед різних ускладнень у послідовому і ранньому післяпологовому періоді (таблиця 4.11) слід відмітити достовірне зниження рівня розривів ШМ та піхви у 4 групі (з 13,3 до 6,7%; $p < 0,001$).

Таблиця 4.11

Ускладнення в послідовому і ранньому післяпологовому періоді

Ускладнення	3 група (n=11)		4 група (n=6)	
	абс.	%	абс.	%
Патологія відділення посліду	2	6,7	1	3,3
Гіпотонічна кровотеча	1	3,3	1	3,3
Кровотеча з м'яких тканин пологових шляхів	1	3,3	1	3,3
Розриви промежини	2	6,7	1	3,3
Розриви шийки матки та піхви	4	13,3	2	6,7*

Примітка. Достовірна відмінність від 3 групи * – $p < 0,001$.

Особливий інтерес представляють результати перинатальних наслідків розродження. Так, середня оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар (таблиці 4.12 та 4.13) достовірно не відрізняються за групами.

Таблиця 4.12

Середня оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар

Показник	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Перша хвилина	8,1±0,7	8,2±0,7
П'ята хвилина	8,6±0,6	8,8±0,4

Таблиця 4.13

Результати оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар (%)

Показник	3 група (n=30)	4 група (n=30)
8 - 9	86,7	86,7
7/7 - 8	6,7	6,7
5-6 / 6-7	3,3	3,3
1-4 / 5-6	3,3	3,3
0	-	-

Серед антропометричних показників новонароджених (таблиця 4.14) також не встановлено достовірних відмінностей.

Таблиця 4.14

Антропометричні показники новонароджених

Показник	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Гестаційний вік 37 тиж. та більше		
Маса (г)	3239,3±381,6	3207,7±377,5
Зріст (см)	51,9±2,1	51,7±2,0
Гестаційний вік менше 37 тиж.		
Маса (г)	2606,3±215,2	2058,5±215,2
Зріст (см)	47,5±2,3	45,6±3,9

Серед захворюваності і патологічних станів новонароджених від жінок із низькою масою тіла (таблиця 4.15) встановлено

достовірно зниження частоти затримки росту плода у 4 групі (з 30,0% до 20,0%; $p < 0,001$).

Таблиця 4.15

Захворювання і патологічні стани новонароджених

Патологія новонароджених	3 група (n=30)		4 група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС	1	3,3	1	3,3
Конфлікт по системі АВО та Rh	1	3,3	1	3,3
Кефалогематома	1	3,3	1	3,3
Вроджені аномалії розвитку	1	3,3	1	3,3
Внутрішньоутробне інфікування	1	3,3	1	3,3
Респіраторний дистрес-синдром	1	3,3	–	–
Асфіксія новонародженого	2	6,7	1	3,3
Аспіраційний синдром	1	3,3	–	–
Затримка росту плода	9	30,0	6	20,0*

Примітка. Достовірна відмінність від групи порівняння * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про високу ефективність удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів серед жінок із патологією ШМ в анамнезі, що дає нам право рекомендувати його у практичну охорону здоров'я.

Матеріали розділу були використані у наступних публікаціях:

1. Машир НВ. Вплив патології шийки матки на перебіг вагітності. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:67-70.

2. Машир НВ. Профілактика невиношування вагітності у жінок з патологією шийки матки в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;4:14-22. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-2

3. Машир НВ. Особливості перебігу вагітності у жінок із патологією шийки матки. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ – Чернівці – Ужгород). 2020;39:109.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Як свідчать результати I етапу наших досліджень, вік обстежених жінок коливався від 17 до 44 років, а середній показник складав $23,1 \pm 1,9$ року.

Для оцінки репродуктивного здоров'я жінок має значення характер менструальної функції [4, 222]. Згідно отриманих результатів, середній вік менархе складав $13,7 \pm 0,1$ року. Найчастішим порушенням менструальної функції у всіх групах були нерегулярні менструації (17,0%, 18,0%). Порушення менструальної функції в анамнезі за типом олігоменореї (тривалість циклу 40-90-120 днів) спостерігалось переважно у пацієток 1 групи – 12 (12,0%), в 2 групі – у 12 (4,0%).

При аналізі сексуальної поведінки було відмічено, що ранній початок статевого життя (до 16 років) спостерігався в 1 групі – у 21 (21,0%), в 2 групі – у 6 (15%). Вік початку статевого життя коливався від 15 до 26 років, в середньому складаючи $19,7 \pm 1,2$ року. У сучасній літературі завжди звертають увагу на початок статевого життя [95, 103, 132].

Згідно даним ряду авторів [10, 226], має місце взаємозв'язок між рівнем соматичної захворюваності та розвитком патології ШМ [41, 99]. Нами встановлено, що соматичний статус обстежених жінок характеризувався високим рівнем екстрагенітальних захворювань. Так, хронічним тонзилітом страждали 49 вагітних обох груп, що склало 34,5%. Кожна четверта вагітна (24,6%) перебувала на обліку з приводу дисфункції щитовидної залози. Крім того, хронічний пієлонефрит в 1,5 частіше в анамнезі зареєстрований у пацієток основної групи (35,0%) в порівнянні з вагітними контрольної групи – 20%.

Кожна п'ята пацієнтка (20,0%) лікувала анемію різного ступеня тяжкості до настання вагітності.

При оцінці репродуктивного анамнезу нами встановлено, що перші пологи чекали 36 (36,0%) пацієнток 1 групи, 16 (40,0%) – 2 групи. Ранні репродуктивні втрати в анамнезі були у кожної другої жінки в 1 і 2 групах (55,7%). У кожної третьої жінки в анамнезі були штучні аборти (37,0%, 27,5%). Первинним безпліддям страждали 5,6% пацієнток обох груп. Отримані результати співпадають із думкою ряду дослідників [15, 102] о наявності обтяженого репродуктивного анамнезу у жінок із патологією ШМ.

На сучасному етапі встановлено наявність взаємозв'язку між патологією ШМ та гінекологічними захворюваннями [19, 103]. Нами встановлена висока частота ЗПСШ у пацієнток обох груп (37,0 і 32,5% відповідно). Крім того, запальні захворювання матки і придатків виявлені у пацієнток 1 та 2 груп зі значним рівнем: у 1 групі в 42 (42,0%) і в 2 групі – в 12 (30%).

Порушення менструальної функції мали місце у 20,0 та 5,0% відповідно. Захворювання ШМ в анамнезі відзначали 50 пацієнток основної групи, що склало 50,0%, і 6 пацієнток 2 групи, що склало 15%.

Анамнестичні дані про методи лікування – попередніх захворювань ШМ свідчать про неадекватне проведене лікування захворювань ШМ на етапі планування вагітності.

Отже, проведений аналіз свідчить про наявність обтяженого акушерського і гінекологічного анамнезу у більшості обстежуваних вагітних, наявності високої частоти патології ШМ, у пацієнток до настання вагітності, некоректній тактиці ведення пацієнток з патологією ШМ, що полягає в тривалому спостереженні пацієнток без проведення адекватного лікування до настання вагітності.

На підставі багаточисельних досліджень літератури виділені чинники ризику розвитку захворювань ШМ: ранній початок статевого життя, пізні менархе, велика кількість статевих партнерів, обтяжений акушерський анамнез ІПСШ, виробничий чинник тощо [20, 105]. Особливості становлення менструальної функції: ранне або пізніше менархе, раннє статеве дозрівання збільшують ризик розвитку, захворювань ШМ у 5,0-7,5 разу [22, 106].

Сексуальний анамнез (ранній початок статевого життя, надмірна сексуальна активність, велика кількість статевих партнерів) створюють умови для інфікування і посилюють перебіг захворювань. Інфікованість жіночого організму патогенною, бактеріальною і вірусною інфекцією. Однаково значимої в етіології аденокарциноми і ЦПК визнана роль ВПЛ [47, 107].

На I етапі досліджень основна 1 група була розподілена на дві підгрупи: 1.1 підгрупа – 80 вагітних з обтяженим невиношуванням анамнезу; 1.2 підгрупа – 20 вагітні без обтяженого невиношування анамнезу.

Провідною скаргою в 1 досліджуваній групі з'явилася наявність скарг, пов'язаних із загрозою переривання вагітності. ШМ під час вагітності є надзвичайно важливою анатомічною і функціональною структурою. Порушення, що виникає в ШМ, можуть серйозно впливати на хід вагітності [25, 111]. Перебіг різних захворювань ШМ у вагітних мав загальні особливості: тенденція до прогресу і наявності клінічних проявів, основними з яких були патологічні виділення зі статевих шляхів. Рясні білі гноєвидного характеру були пов'язані із запальними процесами. Кров'яні виділення були обумовлені деструктивними змінами патологічних утворень і клінічними проявами загрози переривання вагітності [27, 111]. Основними скаргами вагітних з патологією ШМ були болі внизу живота і поперекової області (63,8%), що тягнуть, і кров'яністі виділення зі статевих шляхів.

При везикальному огляді піхви і ШМ в 78 (78,0%) вагітних була виявлена патологія ШМ. Діагноз був підтверджений кольпоскопічним дослідженням. При огляді ШМ в дзеркалах було виявлено, що лише в 22 (22,0%) вагітних були відсутні патологічні візуальні зміни ШМ. Структура патології ШМ представлена таким чином: ектопія циліндрового епітелію – у 53 пацієнток (53,0%), цервіцит – у 20 (20,0%), старий розрив ШМ – у 19 (19,0%), поліп ШМ – у 6 (6,0%). ІЦН встановлена у 10 пацієнток, що склало 10,0%. При цьому, ІЦН діагностована лише у вагітних з обтяженим невиношуванням в анамнезі, що дозволяє судити про травматичний генез. У 86,0% випадків патологія ШМ поєднувалася із запальними процесами піхви. Гіпертрофія ШМ спостерігалася в 57 (57,0%) вагітних, рубцева деформація ШМ – в 12 (12,0%), деформація ШМ післяпологовими розривами – в 19 (19,0%), ектропіон – в 18 (18,0%), ектопія ШМ – в 53 (53,0%), поліповидні утворення в цервікальному каналі – в 6 (6,0%). У 86,0% випадків патологія ШМ поєднувалася із запальними процесами піхви.

При використанні спеціальних методів дослідження і аналізі отриманих була визначена структура захворювань ШМ. Так, найчастіше в структурі захворювань ШМ у вагітних 1 групи виявлявся хронічний цервіцит, який діагностований в 31,0% вагітних.

Часто зустрічалася деформація ШМ, обумовлена переважно втручаннями на ШМ (абортами, пологам), у 16,0% вагітних діагностовано ерозію.

При оцінці структури захворювань ШМ у 1.1 підгрупі частіше зустрічались гіпертрофія ШМ (72,5%); ектопія (67,5%) та старі розриви ШМ (33,7%). В 1.2 підгрупі – ектопія (82,5%), гіпертрофія ШМ (80,0%) та старі розриви ШМ (50,0%). Діагноз був підтверджений кольпоскопічним дослідженням за загальноприйнятою методикою [50].

Розширена кольпоскопія дозволила чітко визначити співвідношення циліндрового епітелію і плоского епітелію в епітеліальному покриві ШМ [111]. При обробці 3% оцтовою кислотою ектопія циліндрового епітелію мала характерний вигляд гроноподібних скупчень дрібних або кулеподібних або довгастих сосочків насиченого червоного кольору [50]. У деяких вагітних в сосочках були виразно видні судинні петлі. У 70% жінок ектопія виявлена на шийці нормальної форми і в 30% на тлі ектропіона. Ектропіон виявлявся не лише в тих, що народжували, але і у жінок, які не мали пологів.

При розширеній кольпоскопії, при дифузних кольпитах візуалізувались точкові крововиливи, набряклість, рівномірно і часто розташовані невеликі судинні петлі, утворені з тонких і звивистих капілярів. Описана картина свідчила про виражене запалення. При хронічному процесі гіперемія була виражена слабо, а верхівка петель судин мала білий колір, що нагадувало розсипану манну крупу.

При цитологічному контролі в мазках 50% вагітних виявлені ознаки запалення.

За даними літератури патологія ШМ визначає перспективи до виношування вагітності і своєчасних пологів [27, 118].

Відсутність скринінгового обстеження і лікування жінок в прегравідарний період призводить до того, що у більшості жінок раннього і середнього репродуктивного віку не виявляється патологія ШМ своєчасно.

Зважаючи на широку дискусію по питаннях сучасної діагностики і лікуванні ШМ, відсутня система цитологічного і кольпоскопічного скринінгу у вагітних, не повністю розроблена тактика їх ведення [50].

Бактеріологічне дослідження і ПЛР (дослідження зіскрібків з цервікального каналу) виявило практично у всіх вагітних пору-

шення мікробіоценозу піхви, а також високу частоту ІПСШ: ВПГ (62,0%), ЦМВ (68,0%), уреоплазми (13,0%), мікоплазми (21,0%), хламідії (17,0%), гарднерели (28,0%), кандиди (21,0%). Найчастіше спостерігалися асоціації вірусів, бактерій і грибів, моноінфекція виявлялася лише у 25 (25,0%) пацієнток.

Встановлено, що у вагітних з втратами вагітності в анамнезі ЦМВ був виявлений в 60,0%, при цьому частота цієї інфекції при патологічних процесах ШМ склала 66,6%, а у вагітних без доброякісних захворювань ШМ – 68,5%.

У вагітних із захворюваннями ШМ частіше чим в контрольній групі виявлялася бактеріальна і вірусна інфекція, а особливо її поєднані форми.

У вагітних з патологією ШМ одна інфекція виявлена в 12 (12,0%), дві інфекції в 26 (26,0%), три інфекції в 20 (20,0%), більше чотирьох інфекцій – в 42 (42,0%). Тоді як у вагітних без патологічних процесів ШМ одна інфекція виявлена в 3 (15,0%), дві інфекції в 8 (40,0%), три інфекції в 5 (25,3%).

З числа досліджуваних вагітних I ступінь чистоти мазка встановлено при патології ШМ в 11,0% випадків, II ступінь в 26,0% випадків, III ступінь в 20,0% випадків, IV ступінь в 41,0% випадків. Тоді як в контрольній групі I ступінь чистоти мазка встановлена в 55,0% вагітних, IV ступінь лише в 5,0% обстежуваних.

Частота доброякісних захворювань ШМ у вагітних склала 80,0%. В результаті обстеження вагітних був виявлений високий відсоток інфекційної патології, а саме ІПСШ – 91,0% випадків.

Дослідження вагінального вмісту на ступінь частоти дозволило встановити, що в 61,0% випадків відповідала III-IV ступінь чистоти. Клінічно це виявлялося великою кількістю слизисто-гнійних виділень із запахом, гіперемією і моцерацією слизової оболонки

піхви. Лише у кожній п'ятій вагітній (20,0%) встановлена I ступінь чистоти мазків.

При порівняльному аналізі встановлено, що найчастіше реєструвалися вірусні інфекції: ЦМВ виявлений в 68 (68,0%) вагітних, ВПГ – в 61 (61,0%) вагітних. Також діагностований високий відсоток уреоплазменної і мікоплазменної інфекції – 13,0 і 20,0% відповідно, хламідійна інфекція встановлена в 17,0% випадків, гарднерельоз – в 27,0% вагітних. Трихомоніаз виявлений у 7,0% пацієток. Слід зазначити, що моноінфекція встановлена в 23 вагітних (23,0%). Асоціації двох ІПСШ в 38 (38,8%) вагітних; асоціації трьох інфекцій – у 19 (19,0%) вагітних. З числа обстежених вагітних не виявлено ІПСШ лише в 9 вагітних, що склало 9,0%.

При аналізі 2 групи встановлено, що ЦМВ виявлений у вагітних з патологією ШМ в 67,5%, тоді як у вагітних без патології ШМ у 60,0%. ВПГ в 2 групі – 67,5%. Достовірних відмінностей в двох групах за результатами мікоуреоплазменної інфекції не виявлено – 21,0 і 20,0% відповідно.

Дослідження показали, що найчастіше діагностовано ЦМВ інфекцію у вагітних з патологією ШМ і невиношуванням вагітності в анамнезі, по порівнянню у вагітних з патологією ШМ (1 і 2 групи) в 2 рази (68,0 і 27,5%).

За даними сучасної літератури [28, 132], частота ІПСШ останнім часом неухильно зростає, що призводить до розвитку патологічних процесів ШМ. За весь період вивчення патології ШМ висувалося декілька концепцій розвитку захворювань ШМ: роль запальних процесів статевих органів, порушень менструального циклу, травм (пологи, аборти), порушень місцевого імунітету [33].

Отже, чинниками ризику захворювання ШМ у вагітних є висока частота ІПСШ, ранній початок статевого життя, низький рівень

інформованості населення; відсутність скринінгового обстеження і лікування жінок в прегравідарний період. Комплексне поетапне обстеження жінок з анамнезом, що обтяжений невиношуванням або звичним невиношуванням, дозволить своєчасно виявити патологічні процеси ШМ та використати удосконалені лікувально-профілактичні заходи.

Одним з основних базових загальноновизнаних методів діагностики захворювань ШМ є цитологічний метод дослідження, який дозволяє виявити передракові зміни за 3-10 років до розвитку раку ШМ [7]. На жаль, дотепер серед гінекологів існує помилкова думка про небезпеку поглибленого цитологічного обстеження ШМ у вагітних через можливі ускладнення вагітності [45].

При проведенні цитологічного дослідження мазків з екзо- й ендocerвіксу нами було виявлено, що мазки I типу (PAP I) визначалися лише у 33 (33,0%) пацієнток. У них переважали клітини проміжних шарів; була велика кількість човноподібних клітин середніх розмірів, при цьому спостерігався активний цитоліз клітин, про який свідчила велика кількість «голих ядер», клітинного детриту і обривків цитоплазми [89]. Була велика кількість паличок Додерлейна. Цитолізу піддавався переважно проміжний шар клітин, що містить в цитоплазмі багато глікогену, поверхневі клітини не змінювалися.

Запальні зміни II типу (PAP), що характеризуються незначною зміною клітинних елементів у вигляді збільшення ядер і появою клітин метаплазованого епітелію, були виявлені в 67 (67,0%) вагітних.

Цитологічні особливості мазків при інфекційних ушкодженнях ШМ залежали від виду збудника і тривалості запального процесу. При неспецифічному запаленні в мазках виявлялися багаточисельні

поліморфноядерні лейкоцити, гістіоцити, незрідка плазматичні клітини і лімфоцити [29]. За нашими даними склад клітинної популяції епітеліальних клітин був різний. У цитоплазмі клітин багат шарового плоского епітелію (БПЕ) спостерігалися дрібні або крупні вакуолі, ядра клітин з явищами анізокаріозу, а також каріопікнозу. Епітеліальні клітини ендocerвіксу при запаленні також зазнавали дистрофічні зміни, їх ядра були різної форми і величини.

У деяких мазках виявлялися спори, псевдоміцелій і міцелій. Структура міцелію схожа на бамбук, укрупненим ядром неправильної форми, нечіткою структурою хроматину і невеликою прозорою зоною прояснення довкола ядра [7].

При загрозі переривання вагітності в цитологічних мазках спостерігалася змішана вагінальна мікрофлора, були присутні клітини різних шарів епітелію з переважанням поверхневих оксифільних клітин [45].

Цитологічні ознаки папіломавірусного ушкодження ШМ у вигляді наявності койлоцитів або «балонних клітин» у поєднанні з дискератозом БПЕ були виявлені в 2 (2,0%) вагітних. Крім того, в мазках виявлялися оксифільно і базофільно забарвлені клітини поверхневого і проміжного шарів епітелію, двоядерні клітини і багатоядерні симпласти.

Койлоцити були клітинами БПЕ проміжного типу, мали одне або декілька гіперхромних ядер неправильної форми, довкола яких визначалася оптично світла зона з нерівними контурами, цитоплазма була збережена лише у вигляді вузького обідка по периферії клітини [89].

Дискератоцити були дрібними поверхневими клітинами. БПЕ з гіперхромними ядрами і еозинофільною цитоплазмою, які, в більшості випадків малися в своєму розпорядженні комплексами.

Отже, представлені дані ще раз підтверджують, що цитологічний метод дослідження в даний час залишається провідним в діагностиці захворювань ШМ. Інтерпретація цитологічних мазків під час вагітності дозволяє не лише визначити захворювання ШМ, але й виявити особливості перебігу гестаційного процесу.

У сучасній літературі відмічається суттєва роль розширеної кольпоскопії [50]. Отримані нами результати свідчать, що діагностована наявність ектопії ШМ в 70 (70,0%), гіпертрофії ШМ – в 73 (73,0%), старого розриву ШМ – в 36 (36,0%), деформації ШМ післяпологовими розривами – в 25 (25,0%), ектропіону – в 22 (22,0%), поліподібних утворень в цервікальному каналі – в 10 (10,0%). Кровоточивість при огляді спостерігалася в 11 (11,0%) вагітних.

При аналізі кольпоскопічних висновків в 3 (3,0%) випадках встановлено поєднання старого розриву ШМ і ерозії, в 3 (3,0%) випадках ІЦН та ендоцервіцит, старий розрив ШМ та ендоцервіцит – в 3 (3,0%) випадках, поліп цервікального каналу й ендоцервіцит – в одному випадку. У 18,0% випадків встановлено поєднання двох патологічних станів ШМ.

Ектопія ШМ, діагностована в 70 (70,0%) вагітних, мала розмиті нечіткі кордони, сосочки циліндрового епітелію яскраво-червоного кольору були подовженими і набряклими. Поверхня ектопії легко кровоточила при контакті, спостерігалася посилена продукція слизу. Інколи збільшені сосочки цервікального епітелію набували схожості з поліпами, або ставали дещо схожими на кондиломи, особливо якщо декілька сосочків виходили з однієї складки.

Кількість вивідних проток і розміри функціонуючих залоз у вагітних різко збільшувалася, довкола деяких з них можна було визначити білі епітеліальні обідки («зроговілі» залози).

Судини в стінках ретенційних кіст, а також на тлі білих плям метаплазованого епітелію були деформовані і мали вигляд атипової васкуляризації. При проведенні диференціального діагнозу проводилася проба з оцтовою кислотою: позитивний судинозвужувальний ефект свідчив про доброякісність процесу. З'являння зовнішнього зіву спостерігалось в 22 (22,0%) вагітних. У 10 (10,0%) пацієнток було діагностовано поліпоподібні утворення цервікального каналу, розмірами від 0,5 до 3,5 см, які відрізнялися за розміром, формою, кольором і станом поверхні. В 5 (5,0%) вагітних вони мали грушоподібну, овальну або стрічкоподібну форму, гладку поверхню і ніжку різної довжини. В 7 (7,0%) вагітних вони розташовувалися в області зовнішнього зіву на широкій підложці. У 6 (6,0%) випадків поліпоподібні утворення мали нерівну, часточкову структуру. Колір поліпоподібних утворень визначався особливостями їх васкуляризації і був надзвичайно різним: від білястого до синюшно-багрового. На поверхні 8 (8,0%) поліпів була виявлена дійсна ерозія за рахунок стоншування і десквамації поверхневого епітелію, що клінічно виявляється наявністю кров'янистих виділень, це згодом послужило показанням до видалення цих поліпоподібних утворень.

Вогнища децидуозу ШМ визначалися у 4 (4,0%) пацієнток у вигляді піднесених аморфних утворень округлої форми діаметром від 0,5 до 3,5 см яскраво-рожевого або жовтуватого кольору з вираженою васкуляризацією.

Аномальні кольпоскопічні картини: пунктація (ніжна і груба), мозаїка (ніжна і груба), ацетобілий епітелій і йоднегативні ділянки (що не реагують на тест з оцтовою кислотою) були виявлені в 58 (58,0%) вагітних.

Пунктація визначалася у 20 (20,0%) пацієнток як йоднегативна ділянка, вкрита однаковими за розміром червоними крапками. Ніжна

пунктація характеризувалася дрібними, однаковими, рівномірно розташованими крапками; груба – крупними, рельєфними, нерівномірними крапками. Проба Шиллера, найчастіше, була негативною. Гістологічно червоні крапки були сполучнотканинними сосочками багат шарового плоского епітелію, в яких візуалізувалися петлі капілярів (васкуляризація атипії епітелію).

Мозаїка була виявлена в 17 (17,0%) вагітних і виглядала як багатокутні ділянки, розділені червоними нитками капілярів. Гістологічно це розгалужені в епітелії стромальні сосочки із судинами всередині. Ніжна мозаїка в 9 (9,0%) нагадувала сітчасту мармуровість, не підносилася над довколишніми тканинами, а груба мозаїка в 8 (8,0%) вагітних була схожа на «бруківку» і була острівцями різної величини і форми з вираженими борознами інтенсивно червоного кольору. Проба Шиллера, як правило, була негативною. При обробці оцтовою кислотою картина грубої мозаїки ставала виразнішою.

Грубі зміни на шийці матки у вигляді товстої лейкоплакії, густого ацетобілого епітелію, що підноситься, з грубою мозаїкою і пунктацією, були виявлені в 8 (8,0%) вагітних.

Йоднегативна зона виявлялася лише за допомогою проби Шиллера в 6 (6,0%) вагітних і була такою, що не підноситься над поверхнею довколишніх тканин, «німа йоднегативна» ділянка, з чіткими контурами, яка має химерні форми, нагадуючи епідерміс. Йоднегативні ділянки обумовлені нерівномірним потовщенням і накопиченням глікогену епітелієм [50].

Отже, проведені дослідження виявили високу частоту патологічних змін ШМ у вагітних. Найбільш складним ми вважаємо діагностику аномальних кольпоскопічних картин у вагітних, що вимагають проведення подальших досліджень, від результатів яких залежить подальша тактика ведення вагітної. Отримані результати

свідчать про необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

На II етапі була проведена клініко-лабораторна оцінка удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у 60 жінок із патологією ШМ в анамнезі, яких було розподілено на дві групи:

3 група – 30 жінок, які отримували загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи;

4 група – 30 жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Вік обстежених жінок коливався від 18 до 43 років. Середній вік обстежених, в середньому, складає $23,5 \pm 1,8$ року. Середній вік жінок 3 групи склав $23,5 \pm 2,3$ року, в 4 – $24,7 \pm 2,3$ року.

Соматичний статус обстежених жінок характеризувався високим рівнем екстрагенітальних захворювань. Відмічена висока частота перенесених в дитинстві інфекцій як в 3, так і в 4 групах (76,7 і 80,0% відповідно). На хронічний тонзиліт страждали 33,3 та 36,7% пацієнток по групах. Кожна четверта вагітна (23,3%) перебувала на обліку з приводу дифузного збільшення щитовидної залози. Хронічний пієлонефрит мав місце у 36,7 та 33,3%; захворювання ШКТ – у 43,3 та 40,0% відповідно. Кожна п'ята жінка (26,7 та 23,3% відповідно по групах) лікувала анемію до настання вагітності.

При оцінці репродуктивного анамнезу встановлено, що перші пологи чекали 36,7% пацієнток 3 групи та 40,0% – 4 групи. Ранні репродуктивні втрати в анамнезі були у 70,0% та 66,7% відповідно. У кожної третьої жінки в анамнезі були штучні аборти (30,0 та 26,7% відповідно). Позаматкова вагітність однаково часто зустрічалася у пацієнток обох груп (по 3,3%). На первинне безпліддя страждали по 6,7% пацієнток обох груп.

При оцінці гінекологічних захворювань в анамнезі звертає на себе увагу висока частота ЗПСШ у пацієнок обох груп – 36,7 та 33,3% відповідно. Запальні захворювання матки і придатків виявлені у пацієнок всіх груп з високою частотою: у 3 групі – в 43,3% жінок і в 4 групі – в 40,0% відповідно. Звертає на себе увагу наявність патології ШМ в анамнезі у всіх обстежуваних вагітних.

У сучасній літературі проводиться широка дискусія відносно структури патології ШМ [81, 142]. За нашими даними, у обстежених жінок переважали гіпертрофія ШМ (50,0 та 46,7%) та ерозія ШМ (50,0 та 53,3%) у порівнянні із деформацією ШМ після патологічних пологів (33,3 та 26,7%) та поліпами цервікального каналу (по 6,7%) відповідно. Частота поєднаної патології ШМ складала у 3 групі – 40,0% та у 4 – 33,3%.

Анамнестичні дані щодо методів лікування попередніх захворювань ШМ свідчать про неадекватне проведене лікування цієї патології на етапі планування вагітності.

Отже, проведений аналіз свідчить про наявність обтяженого акушерського і гінекологічного анамнезу у більшості обстежуваних вагітних, наявності високої частоти патології ШМ, у пацієнок до настання вагітності, некоректній тактиці ведення пацієнок з патологією ШМ, що полягає в тривалому спостереженні пацієнок без проведення адекватного лікування до настання вагітності.

За даними вітчизняної та зарубіжної літератури пропонується багато варіантів лікувально-профілактичних заходів у вагітних жінок із патологією ШМ [88, 156]. Згідно отриманим нами результатам, при використанні удосконаленого нами алгоритму у 4 групі жінок серед ускладнень вагітності були достовірно знижені частота невиношування (з 16,7 до 6,7%; $p < 0,001$) загрози переривання вагітності у I триместрі (з 23,3 до 13,3%; $p < 0,001$); блювання вагітних (з 13,3

до 6,7%; $p < 0,001$); залізодефіцитної анемії у I триместрі (з 36,7 до 16,7%; $p < 0,001$); артеріальної гіпертензії (з 20,0 до 13,3%; $p < 0,001$); бактеріального вагінозу (з 10,0 до 3,3%; $p < 0,001$); кандидозу (з 6,7 до 3,3%; $p < 0,001$); загрози переривання у II триместрі (з 43,3 до 23,3%; $p < 0,05$); залізодефіцитної анемії (з 73,3 до 50,0%; $p < 0,001$); плацентарної дисфункції (з 33,3% до 20,0%; $p < 0,05$); внутрішньо-утробної гіпоксії (з 30,0 до 16,7%; $p < 0,001$); затримки росту плода (з 13,3 до 6,7%; $p < 0,05$); преєклампсії середнього та важкого ступеня (з 23,3 до 6,7%; $p < 0,001$).

При аналізі термінів розродження встановлено, що завдяки використанню удосконаленого нами алгоритму частота термінових пологів у 4 групі збільшилась на 6,7%, а передчасних – знизилась на 6,7% відповідно.

Серед ускладнень I та II періодів пологів звертає на себе увагу зниження рівня патологічного прелімінарного періоду (з 43,3 до 30,0%; $p < 0,001$): передчасного розриву амніотичних оболонок (з 30,0 до 16,7%; $p < 0,001$); швидких пологів (з 16,7 до 10,0%; $p < 0,001$) та гіпоксії плода у пологах (з 20,0 до 13,3%; $p < 0,001$) серед жінок 4 групи.

Незважаючи на те, що частота кесарських розтинів були нижче на 10,0% у жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, частота різних показань до операції кесарева розтину по групах достовірно не відрізнялася.

Серед різних ускладнень у послідовому і ранньому післяпологовому періоді слід відмітити достовірне зниження рівня розривів ШМ та піхви у 4 групі (з 13,3 до 6,7%; $p < 0,001$).

Особливий інтерес представляють результати перинатальних наслідків розродження [25]. Так, середня оцінка стану новонарод-

жених за шкалою Апгар по групах достовірно не відрізнялася. Серед антропометричних показників новонароджених також не встановлено достовірних відмінностей.

Серед захворюваності і патологічних станів новонароджених від жінок із низькою масою тіла встановлено достовірне зниження частоти затримки росту плода у 4 групі (з 30,0 до 20,0%; $p < 0,001$).

Отже, результати проведених досліджень свідчать про високу ефективність удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів серед жінок із патологією ШМ в анамнезі, що дає нам право рекомендувати його впровадження у практичну охорону здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і дано нове вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства щодо зниження частоти невиношування вагітності у жінок із патологією шийки матки на підставі вивчення клініко-інструментальних та мікробіологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту невиношування та інших ускладнень вагітності у жінок із патологією шийки матки, а також недостатню ефективність використовуваних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

2. У структурі патології шийки матки у вагітних жінок переважали гіпертрофія (57,0%) та ектопія (53,0%) шийки матки у порівнянні із рубцевою деформацією (31,0%), ектропіоном (18,0%) та поліпами цервікального каналу (6,0%). Рівень поєднаних варіантів становив 65,0% відповідно.

3. Провідними кольпоскопічними особливостями у вагітних жінок із патологією шийки матки були високий рівень (58,0%) аномальної кольпоскопічної картини: пунктація (ніжна і груба), мозаїка (ніжна і груба), ацетобілий епітелій та йоднегативні ділянки. Крім того, пунктація визначалася у 20,0% пацієток як йоднегативна ділянка, вкрита однаковими за розміром червоними крапками. Ніжна пунктація характеризувалася дрібними, однаковими, рівномірно розташованими крапками, груба – крупними, рельєфними, нерівномірними крапками. Червоні крапки були сполучнотканинними сосочками багат шарового плоского епітелію, в яких візуалізувалися петлі капілярів (васкуляризація атипії епітелію). Мозаїка мала місце в 17,0% вагітних і виглядала як багатокутні ділянки, розділені черво-

ними нитками капілярів. Ніжна мозаїка в 9,0% нагадувала сітчасту мармуровість, що не підносилося над довколишніми тканинами, а груба мозаїка в 8,0% була схожа на «бруківку» і мала вигляд острівців різного розміру і форми з вираженими борознами інтенсивно червоного кольору. Грубі зміни на шийці матки у вигляді товстої лейкоплакії, густого ацетобілого піднесеного епітелію з грубою мозаїкою та пунктацією мали місце в 8,0% вагітних.

4. Серед результатів цитологічного обстеження вагітних жінок із патологією шийки матки слід відмітити наявність мазків I типу (PAP I) у 33,0% пацієнок з переважанням клітин проміжних шарів; великої кількості човноподібних клітин середніх розмірів, при цьому спостерігався активний цитоліз клітин, про який свідчила велика кількість «голих ядер», клітинного детриту і обривків цитоплазми. Відмічена велика кількість паличок Додерлейна, а цитолізу піддавався переважно проміжний шар клітин, що містить в цитоплазмі багато глікогену, поверхневі клітини не змінювалися. Запальні зміни II типу (PAP), що характеризуються незначною зміною клітинних елементів у вигляді збільшення ядер і появи клітин метаблазованого епітелію, було виявлено в 67,0% вагітних. Цитологічні особливості мазків при інфекційних ушкодженнях шийки матки залежать від вигляду збудника і тривалості запального процесу. При неспецифічному запаленні в мазках виявлялися багаточисельні поліморфно-ядерні лейкоцити, гістіоцити, незрідка плазматичні клітини і лімфоцити.

5. Сумарна частота супутньої генітальної захворюваності у жінок з патологією становила 56,0%, серед різних нозологічних форм переважали хронічні запальні процеси ендометрія та придатків матки (42,0)%, інфекції, що передаються статевим шляхом, (37,0%) та порушення менструальної функції (20,0%).

6. Використання удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити частоту невиношування вагітності (з 16,7 до 6,7%), загрози переривання вагітності у I триместрі (з 23,3 до 13,3%), бактеріального вагінозу (з 10,0 до 3,3%), кандидозу (з 6,7 до 3,3%), загрози переривання вагітності у II триместрі (з 43,3 до 23,3%), плацентарної дисфункції (з 33,3 до 20,0%), затримки росту плода (з 13,3 до 6,7%), патологічного прелімінарного періоду (з 43,3 до 30,0%), передчасного розриву амніотичних оболонок (з 30,0 до 16,7%), спостерігалось збільшення частоти термінових пологів на 6,7% та зниження частоти передчасних – на 6,7% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасної діагностики патологічних змін шийки матки необхідно проводити на прегравідарному етапі динамічні кольпоскопічні, цитологічні та мікробіологічні обстеження. Це дозволяє своєчасно проводити лікувально-профілактичні заходи та попереджати настання вагітності на фоні запальних і посттравматичних змін шийки матки.

2. З метою зниження частоти невиношування та інших ускладнень вагітності необхідно використовувати динамічну цервікометрію та персоналізовану гормональну корекцію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛЖЕРЕЛ

1. Акуліна ЕА. Папіломавірус і мікроекологія піхви у хворих з фоновою, передопухлинною та пухлинною патологією шийки матки. Проблеми медичної науки та освіти. 2017;2:47-9.
2. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56-62.
3. Бакшеев СМ. Вплив першого медичного абортів на репродуктивне здоров'я жінок. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1(2):5-10.
4. Бенюк ОВ, Ярмак ВС, Друпп ЮГ, Ковалюк ТВ. Результати лікування хворих з поліпами ендометрія при застосуванні диференційованого підходу. Здоров'я жінки. 2020;2(148):56-9.
5. Біляєв СГ, Назаренко ЛГ, Біляєва ІС, Горбач ТВ, Федота ОМ. Тютюнопаління дівчат-підлітків як регіональна медико-соціальна проблема сучасної України. Здоров'я жінки. 2019;4(140):31-7.
6. Бойчук ЮД, ред. Загальна теорія здоров'я та здоров'я-збереження. Харків: Вид. Рожко СГ; 2017. 488 с.
7. Болгова ЛС, Туганова ТН, Вороб'єва ЛІ Жилка НЯ, Махортова МГ. Цитологический скрининг рака шейки матки: пособие для врачей. Киев, 2007. 147 с.
8. Бурка ОА, Тутченко ТМ. Сучасні підходи до скринінгу на наявність раку шийки матки. Здоров'я жінки. 2019;2(138):14-9.
9. Васеленко ВА, Гордієнко ІЮ. Істміко-цервікальна недостатність: все ще клініко-діагностична проблема? Ультразвукова перинатальна діагностика. 2015;28:21-30.

10. Веропотвелян ПН. Репродуктивне здоров'я жінки – одна з найважливіших проблем держави. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;3:34-46.

11. Волошина НМ, Петрова ОЮ., Кузнецова ТП. Моніторинг патології шийки матки у вагітних. Здоров'я жінки. 2017;2:63-7.

12. Воробйова ЛІ, Коханевич ЄВ, Євтушенко ГВ, Лобода ВІ. Організація профілактичних медичних оглядів жінок, профілактика та раннє виявлення передпухлинних станів та раку шийки матки. Київ: Український НДІ онкології та радіології МОЗ України, 2007. 16 с.

13. Воробйова ЛІ. Комплексне органозберігаюче лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнток: метод. реком. Київ, 2004. 23 с.

14. Гібсон ОО, Макарчук ОМ, Римарчук МІ, Островська ОМ, Репродуктивний потенціал жінок із матковим фактором безплідності. Здоров'я жінки. 2019;5(141):45-83.

15. Гойда НГ, Жилка НЯ, Слабкий ГО, Воробйова ЛІ. Організація проведення скринінгу шийки матки в Україні: метод. реком. Київ, 2007. 23 с.

16. Голованова ІА, Вовк ОЯ. Взаємозв'язок розвитку раку шийки матки і рівня проведення профілактичних онкологічних оглядів. В: Організаційно-правові та соціально-економічні засади функціонування системи громадського здоров'я в Україні. Полтава: ТОВ «Техсервіс», 2021. с. 14-24.

17. Гречко ЕА. Зміни в системі імунітету при псевдоеозіях шийки матки. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2:16-21.

18. Григоренко АМ. Новий час – нові вимоги до гормональних комбінованих оральних контрацептивів. Жіночий лікар. 2021;3:20–4.

19. Грищенко ВІ. Ектопія шийки матки: етіологія, патогенез, діагностика та лікування. Міжнародний медичний журнал. 2013; 19(1):77-81.
20. Громова АМ, ред. Передракові та фонові захворювання статевих органів жінки: метод. реком. Полтава: УМСА; 2019. 29 с.
21. Доброхотова ЮЭ, Данелян СЖ, Боровкова ЕИ, Арутюнян АМ, Хертек М.Е. Инвазивный рак шейки матки у беременных: собственный опыт работы. Акушерство и гинекология. 2021;1:156-63.
22. Дронова ВЛ, Дронов ОІ, Мокрик ОМ, Роціна ЛО, Бакунець ЮП. Онкологія в акушерстві – міф чи реальність? Здоров'я жінки. 2019;2(138):20-8.
23. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА. Репродуктивная эндокринология: учебно-методическое пособие. Д.: Лира ЛТД; 2008. 416 с.
24. Євсєєв АВ, Баударбекова ММ, Кузьо ІА. Особливості гормонально-рецепторного статусу та проліферативної активності ендометріальних поліпів. Патологія. 2017;2:114-7.
25. Жабченко ІА. Особливості ведення вагітних із патологією шийки матки. Здоров'я України. 2011; Тематичний номер:16-7.
26. Жилка НЯ, Зайкова ТВ. Сучасні підходи до профілактики раку шийки матки. Україна. Здоров'я нації. 2014;4:53-6.
27. Жилка НЯ, Миронюк ІС, Слабкий ГО. Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. Wiad Lek 2018;71(9):1803-8.
28. Жук СІ, Калинка МЯ, Сидельникова ВМ. Невиношування вагітності: новий погляд на стару проблему. Здоров'я України. 2017;5/1:35.
29. Задорожна ТД. Морфологічні методи дослідження в акушерстві. Здоров'я жінки. 2016;102(2):12-8.

30. Запорожан ВН, Татарчук ТФ, Дубініна ВГ, Володько НА, Силіна НК. Передпухлинна патологія шийки матки. Репродуктивна ендокринологія. 2018;4:7-17.

31. Зарічанська ХВ, Горбунова ОВ. Аналіз перебігу гестаційного періоду та перинатальних наслідків у жінок після оперативного лікування шийки матки. Здоров'я суспільства. 2021;10(4): 112-7.

32. Зелінський ОО, Єрмоленко ТО. Фонові та передракові захворювання жіночих статевих органів. Одеса: ОДНУ; 2016. 21 с.

33. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. Київ: ООО Доктор-Медіо; 2010. 366 с.

34. Катеренчук ІІ. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Медкнига; 2020. 227 с.

35. Ковалишин ОА. Особливості гормонального і цитокінового статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. Здоров'я жінки. 2020;7:56-62.

36. Ковалишин ОА. Особливості перебігу вагітності у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4:18-25.

37. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.

38. Кондратюк В.К., Нарольська А.І., Горбань Н.Є., Лисяна Т.О., Пономарьова І.Г. Сучасні підходи до корекції порушень мікробіоценозу геніталій у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки та патологією шийки матки. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;1:43-7.

39. Костюк ІЮ. Вагітність і пологи у жінок, які перенесли різні методи лікування патології шийки матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;2:35-9.

40. Коханевич ЕВ, Суменко ВВ. Оптимальный подход к скрининг-контролю патологии эпителия шейки матки. Вісник акушерів-гінекологів України. 2012;1:22-7.

41. Коханевич ЄВ, Суханова АА. Алгоритм лікування вагітних з патологією шийки матки. Жіночий лікар. 2010;6(32):16-8.

42. Кротик ОІ. Клинико-статистический анализ анамнеза женщин, перенесших воспалительные заболевания репродуктивной системы. Reproductive Health. Eastern Europe. 2020;10(3):268-80.

43. Кротик ОІ. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом. Здоров'я жінки. 2020;5-6(151-152):63-5.

44. Кротик ОІ. Скринінг на інфекції, що передаються статевим шляхом у жінок, які завагітніли вперше. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;6(163):21-6. doi: 10.15574/HW.2022.163.22

45. Купчак ІМ, Геник НІ, Кіндратів ЕО, Курташ НЯ. Особливості цитологічної картини цервікального епітелію у жінок з ендцервікозом, які не народжували. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016;1:77-81.

46. Куса ОМ, Пахаренко ЛВ, Басюга ІО. Невиношування вагітності: основні етіопатогенетичні аспекти істміко-цервікальної патології. In: Abstracts of X International Scientific and Practical Conference: «Topical issues, achievements and innovations of fundamental and applied sciences», March 09-12, 2021, Lisbon, Portugal. Lisbon, 2021. p. 171-3.

47. Лакатош ВП, Дола ОЛ, Костенко ОЮ, Гужевська ІВ, Лакатош ПВ, Поладич ІВ. Клініко-імунологічні аспекти тактики

ведення пацієнток із латентним перебігом папіломавірусної інфекції шийки матки. 2020;1(147):18-25.

48. Лакатош ВП, Козлюк ВА, Козлюк АС. Цервіцити і цервікальні інтраепітеліальні неоплазії: цитоморфологічний і молекулярно-біологічний аналіз. Лікувальна справа. 2019;8:8-86.

49. Лахно ІВ, Коровай СВ. Актуальні питання прогнозування і профілактики передчасних пологів. Здоров'я жінки. 2020;1(147):8-13.

50. Лигирда НФ. Кольпоскопічна оцінка норми у вагітних. Інфузія та хіміотерапія. 2020;3:165-7.

51. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.

52. Машир НВ. Вплив патології шийки матки на перебіг вагітності. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:67-70.

53. Машир НВ. Етіопатогенетичні особливості рецидивуючих фонових захворювань шийки матки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;2:42-6.

54. Машир НВ. Профілактика невиношування вагітності у жінок з патологією шийки матки в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;4:14-23.

55. Мельник ММ, Неспрядько СВ, Гончарук ІВ, Марченко МВ. Ефективність діагностики і лікування преінвазивного та мікроінвазивного сквамозоклітинного раку шийки матки. Здоров'я жінки. 2020;3(149):71-4.

56. Мехедко ВВ. Практичні аспекти бактеріального вагінозу: актуальність, діагностика та комплексне лікування. Здоров'я жінки. 2020;1(147):61-8.

57. Мінцер ОП, Сердюк ВГ, Денисенко СВ. Інформаційна платформа забезпечення безпеки пацієнтів. Медична інформатика та інженерія. 2012;4:5-11.

58. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 2018;8:112-8.

59. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги "Доброякісні та передракові процеси шийки матки"» (Редакція станом на 05.05.2021) [Інтернет]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-04#Text>

60. Наказ МОЗ України від 27.12.2007 № 906 «Про затвердження протоколу з акушерської допомоги "Перинатальні інфекції"». [Інтернет]. Доступно на: <http://www.akusherstvo.ltd.ua/files/906.pdf>

61. Наказ МОЗ України від 02.04.2014 № 236 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки"» [Інтернет]. Доступно на: https://zakononline.com.ua/documents/show/453798_453863

62. Наказ МОЗ України від 03.08.2020 № 1777 «Про затвердження Заходів та Засобів щодо попередження інфікування при проведенні догляду за пацієнтами» <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1110-20#Text>

63. Наказ МОЗ України від 13.04.2016 № 353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах» [Інтернет]. Доступно на: https://zakononline.com.ua/documents/show/63582___63582

64. Пахаренко ЛВ. Цервікальна недостатність та цервікальний серкляж. *Здоров'я жінки*. 2019;3(139):107-17.

65. Подзолкова НМ, Роговская СИ, Татарчук ТФ, ред. Папилломавирусная инфекция у женщин – диагностика и профилактика: Пособие для практикующих врачей. Одесса: Изд-во «ТЭС»; 2011. 80 с.

66. Потапов СМ, Галата ДІ, Плітень ОМ. Імуногістохімічна оцінка проліферативно-апоптотичних процесів. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020;5(1):72-8.

67. Прилепская ВН, Фокина ИН. Фоновые заболевания шейки матки: патогенез, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология*. 2010;6:12-5.

68. Рожковська НМ, Гладчук ІЗ, Каштальян НМ. Аналіз результатів комбінованого лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії в жінок репродуктивного віку. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;2:83-8.

69. Садов'як ІД. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гіперплазія ендометрія. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2021;2(137):47-65.

70. Сакарбекова ТО, Гасанова ЭЗ. Рак шейки матки и беременность. *Znanstvena Misel*. 2022;67:35-7.

71. Семенюк ЛМ, Яроцький МЄ, Ліхачов ВК, Тарановська ОО. Зміни гормонально-імунологічної регуляції як предиктор невиношування вагітності. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015;4(1):135-8.

72. Семенюк ЛМ. Можливості негормональної корекції порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2018;9:107-10.

73. Семенюк ЛМ. Недостатність лютеїнової фази менструального циклу – тривожний дзвінок майбутніх репродуктивних втрат. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;1:94-9.

74. Силькіна МО, Соснова ЕА. Современные аспекты лечения рака шейки матки во время беременности. Акушерство и гинекология. 2019;2:70-2.

75. Скрипченко НЯ, Воробйова П, Мазур ТМ, Ткаченко ВБ, Оцінювання цитокінового статусу у жінок з невиношуванням вагітності. Здоров'я жінки. 2019;4(140):59-61.

76. Скурятіна НГ. Наслідки вагітності в жінок після деструктивних методів лікування шийки матки. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(2):38-44.

77. Созанська МА, Корчинська ОО. Клініко-анамнестичні аспекти поліпів ендометрію. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;4(46):31-5.

78. Солодянникова ОІ, Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Селезньов ОО, Ціп НП, Болгова ЛС, Боцюн ПМ, Андрушевська ОЮ. Передракові стани і рак шийки матки у вагітних: цитологічна діагностика та клінічні аспекти, 2019. [Інтернет]. Доступно на: <https://health-ua.com/article/40619-peredrakov-stani--rak-shijki-matki-u-vagtnih-tcitologchna-dagnostika-ta-kln>

79. Суханова АА. Діагностика та лікування гормоночутливих фонових процесів шийки матки у вагітних та невагітних жінок фертильного віку. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2009;13(1):121-6.

80. Суханова АА. Моніторинг індексу апоптоза в процесі лікування передракових станів епітелію шийки матки у вагітних. Вісник наукових досліджень. 2009;1(54):53-6.

81. Суханова АА. Сучасний менеджмент інфекційно-запальних процесів генітального тракту: найближчі і віддалені ефекти для здоров'я жінки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8:34-6.

82. Таран ОА, Булавенко ОВ, Коньков ДГ, Лобастова В. Сучасний погляд на оптимальну терапію ВПЛ-асоційованої патології шийки матки на тлі вагінального дисбіозу. Репродуктивна ендокринологія. 2018;6(44):16-20.

83. Таран ОА, Булавенко ОВ, Коньков ДГ, Лобастова ТВ. Клінічний досвід в оптимізації репаративних процесів шийки матки після деструктивно-хірургічних втручань. Здоров'я жінки. 2019;3(139):38-43.

84. Татарчук ТФ, Герман ДГ. Поліпи ендометрія: нові стратегії ефективного лікування. Репродуктивна гінекологія. 2017;4(36):14-22.

85. Теренда НО, Сатурська ГС, Шульгай АГ, Панчишин НЯ, Петрашик ЮМ, Слободян НО, Трущенко ЛВ, та ін. Вплив керованих чинників ризику на розвиток онкологічної патології в Україні та світі. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;4(94):5-12. doi: 10.11603/1681-2786.2022.4.13675

86. Толстанова ГО. Патологія ендометрія у жінок: діагностика та тактика лікування безпліддя. Здоров'я жінки. 2018;5:108-10.

87. Тронько М, Большова О., ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.

88. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Мікроекологія піхви і цервікального каналу у вагітних з патологією шийки матки. Здоров'я жінки. 2015;2:46-8.

89. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Бадзюк НП. Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з великим інтергенетичним інтервалом. Здоров'я жінки. 2016;6(112):77-81.

90. Устінов ОВ. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги хворим на дисплазію та рак шийки матки. [Інтернет]. Доступно на: <https://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-89538-algoritm-dii-likarya-pri-nadanni-medichnoi-dopomogi-xvorim-na-displaziyu-ta-rak-shijki-matki>

91. Чагай НБ, Мкртумян АМ. Метаболізм естрогенів, прижиттєві порушення процесів метилювання та рак шийки матки. Репродуктивна ендокринологія. 2019;65(3):161-73.

92. Чайка ВК, Каверіна ВО. Ендоетріоз вагінальної частини шийки матки. Особливості патогенезу. Новини медицини і фармації. 2009;275:64-6.

93. Чернуха ГЕ, Думановская МР, Бурменская ОВ. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме. Акушерство и гинекология. 2013;1:63-9.

94. Чернышова АЛ, Коломиец ЛА, Иванова ТВ, Усынин ЕА, Афанасьев СГ, Шпилева ОВ. Течение и исход беременности на фоне распространенного рака шейки матки. Акушерство и гинекология. 2022;6:170-5.

95. Щербина МО, Потапова ЛВ, Салтовський ОВ, упоряд. Діагностика фонових, передракових та злоякісних захворювань жіночих статевих органів. Харків: ХНМУ; 2018. 40 с.

96. Якимова ТП, Карташов СМ, Белодед ОА, Удербасева ГЖ. Вплив неспецифічного кольпіту і цервіциту на інтеграцію вірусу папіломи людини 16 типу в геном у хворих з фоновими захворюваннями та передраком шийки матки. Здоров'я жінки. 2015;2:97-9.

97. Alder S. Prevention of cervical cancer in countries with high and low incidence of the disease. Stockholm: Karolinska Institutet; 2018. 90 p.

98. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 6;6:CD008991.

99. Alur-Gupta S, Fruchtman H, Paroder V. Fertility-sparing options for cancer patients. Abdom Radiol (NY). 2023 May;48(5):1618-28. doi: 10.1007/s00261-023-03839-8. Epub 2023

100. Anthony GS, Walker RG, Robins JB, 3t al. Management of cervical weakness based on the measurement of cervical resistance index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;144:174-8.

101. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, Karl-Ulrich Petry KU, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12): 1665-79.

102. Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S, Paraskevas M, et al. Comparative fertility and pregnancy outcomes after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia and stage 1a1 cervical cancer: protocol for a systematic review and network meta-analysis from the CIRCLE group. *BMJ Open.* 2019 Oct 21;9(10):e028009. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028009.

103. Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S, Paraskevas M, et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1097-108. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00334-5.

104. Ayhan A, Tohma YA, Sahin H, Kocaman E, Tunc M, Haberal AN. Oncological and obstetric outcomes after fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for early stage cervical cancer: a tertiary centre's 10 years' experience. *Obstet Gynaecol.* 2019 Feb;39(2):248-52. doi: 10.1080/01443615.2018.1498830.

105. Balleyguier C, Fournet C, Ben HW, Zareski E, Morice P, Haie-Meder C, Uzan C, et al. Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. *Clin Imaging.* 2019;43(1):70-6.

106. Bar-Am A., Daniel Y, Ron IG, Niv J. Combined colposcopy, loop conization, and laser vaporization reduces recurrent abnormal

cytology and residual disease in cervical dysplasia. *Gynecol Oncol.* 2020;98:47-51.

107. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH. Cervical cancer screening by simple visual inspection. *Obstet Gynecol.* 2021;3:441-4.

108. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 29;7:CD006843.

109. Bernardini F, Ferrandina G, Ricci C, Fagotti A, Fanfani F, Cavaliere AF, Gui B, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Pregnant Patients with Cervical Cancer: A Monocentric Retrospective Study. *Curr Oncol.* 2022 Aug 14;29(8):5702-14. doi: 10.3390/currenconcol29080450.

110. Bosh FX, Burchell AN, Shiffmann M. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and time-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccin.* 2018;35:1-16.

111. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B. Human papillomavirus and related diseases in Japan. Summary report 10 March 2023. ICO/IARC HPV Information Centre. [Internet]. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/JPN.pdf>

112. Castanon A, Landy R, Sasieni P. By how much could screening by primary human papillomavirus testing reduce cervical cancer incidence in England? *Med Screen.* 2017;24:110-2.

113. Castle P, Feldman S, Perkins R. The Next Generation of Cervical Cancer Screening: Should Guidelines Focus on Best Practices for the Future Current Screening Capacity? *Genit Disease.* 2018;22(2):91.

114. Chasan R, Manrow R. Cervical cancer. National Cancer Institute. 2019. [Internet]. Available from: <https://report.nih.gov/nihfactsheets/viewfactsheet.aspx?csid=76>. Accessed February 14, 2019.

115. Chen L, Liu J, Cao Zh. Seasonal influence on TORCH infection and analysis of multi-positive samples with indirect immunofluorescence assay. *Clin Lab Anal.* 2019;3:23-9.

116. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Gonzalez DA., Feldman S, Gultekin M, et al. Management and care of women with invasive cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified clinical practice guideline. *Glob Oncol.* 2016;2:311-40.

117. Curry SJ, Krist AH, Owens DK. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;320(7):674.

118. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146:1266-97.

119. Dawson SJ, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, Le Quesne J, et al. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer.* 2019;109(5):668-75.

120. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Cancer.* 2017;141(4):664-70.

121. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:2011-30.

122. Domin CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound.* 2020;36:241-8.

123. Ebert S, Podlech J, Gillert-Marien D, Gergely KM, Büttner JK, Fink A, Freitag K, Thomas D, Reddehase MJ, Holtappels R. Parameters

determining the efficacy of adoptive CD8 T-cell therapy of cytomegalovirus infection. *Med Microbiol Immunol.* 2012;201(4):527-39.

124. Ebina Y, Yaegashi N, Katabuchi H, Nagase S, Udagawa Y, Hachisuga T. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines for the treatment of uterine cervical cancer. *Clin Oncol.* 2021;36:240-8.

125. Egawa T, Morioka I, Morisawa T. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* presence in umbilical cord is associated with pathogenesis of funisitis. *Med Sci.* 2017;63:241-9.

126. El-Hamarneh T, Hey-Cunningham A, Berdicetal M. Cellular immune environment in endometrial polyps *Fertil Steril.* 2013;100(5):1364-72.

127. Escobar-Morreale HF, Sanchon R, San Millan JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs.. *Clin Endocrinol Metab.* 2018;99:527-33.

128. Evarista OO, Ezimokhai TP, Airiagbonbu B. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on some specific clotting profile in Human Immunodeficiency Virus-(HIV) positive pregnant women. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS.* 2020;41(1):83.

129. Ferris DG, Litaker MS. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. *Am Obstet Gynec.* 2020;197(6):1934-41.

130. Fornara C, Lilleri D, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lenta E, Gerna G. Kinetics of effect or functions and phenotype of virus-specific and T-lymphocytes in primary human cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Immunol.* 2017;31(6):1054-64.

131. Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. *Clin Dermatol.* 2015;16(6):365-81.

132. Freudenreich R, Weiss M, Engler T, Neis F, Henes M. Characterization and clinical management of abnormal cytology findings in pregnant women: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Dec;306(6):2017-26. doi: 10.1007/s00404-022-06699-7
133. Fukuta K, Yoneda S, Yoneda N, Shiozaki A, Nakashima A, Minamisaka T, et al. Risk factors for spontaneous miscarriage above 12 weeks or premature delivery in patients undergoing cervical polypectomy during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Jan;20(1):27.
134. Gao Y, Wang H, Xiao Y. The effect of cold-knife conization on pregnancy outcomes in patients with cervical lesions. *PLoS One*. 2022 Dec 1;17(12):e0278505. doi: 10.1371/journal.pone.0278505
135. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SEM, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Human Reproduction Update*. 2016; 22(1):116-33.
136. Gu F, Zhang H, Ruan S, Li J, Liu X, Xu Y. High number of endometrial polyps is a strong predictor of 5 recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-aged women. *Fertil Steril*. 2018;104:493-500.
137. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019;4(1):e19-e27.
138. He Z, Bian C, Xie C. Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: laparoscopic versus abdominal radical trachelectomy. *BMC Womens Health*. 2022 Jun 18;22(1):241. doi: 10.1186/s12905-022-01826-7.
139. Hirayama E, Ebina Y, Kato K, Akabane-Nakagawa K, Okuyama K. Cervical polyps in early pregnancy are a risk factor for late abortion and spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study. *Gynaecol Obstet*. 2022 Jan;156(1):64-70. doi: 10.1002/ijgo.13608.

140. Huang YL, Chen RZ, Le F. Analysis on pregnancy outcomes and risk factors of cervical polypectomy during the first and second trimester pregnancy. *Obstet Gynaecol Res.* 2022 Oct;48(10):2486-92. doi: 10.1111/jog.15352.

141. Jarde A, Lutsiv O, Park CK. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(8):1176-89.

142. Jones RH, Vasey PA. New directions in testicular cancer; molecular determinants of oncogenesis and treatment success. *Eur J Cancer.* 2020;53(2):147-56.

143. Karim S, Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Cervical cancer induction enhancement potential of *Chlamydia trachomatis*: A systematic review. *Current Microbiol.* 2018;75(12):1667-74.

144. Kasuga Y, Ikenoue S, Tanaka Y, Tamagawa M, Hasegawa K, Oishi M, Endo T, Sato Y, Tanaka M, Ochiai D. Expectant management for early pregnancy miscarriage after radical trachelectomy: A single hospital-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Jul;100(7):1322-5.

145. Kohn JR, Katebi KP, Acosta-Torres S, Beavis AL, Christianson MS. Fertility-sparing Surgery for Patients with Cervical, Endometrial and Ovarian Cancers. *Minim Invasive Gynecol.* 2021 Mar;28(3):392-402.

146. Krotik O. Epidemiology of sexually transmitted infections in Ukraine. *Reprod Endocr.* 2020;6(56):8-12.

147. Krotik O. Characteristics of the vaginal microbiota, cervical and uterine flora in women with the past history of sexually transmitted infections. *Wiad Lek,* 2021;74(4):896-901.

148. Kuznicki ML, Chambers LM, Morton M, Son J, Horowitz M, Crean-Tate KK, et al. Fertility-Sparing Surgery for Early-Stage Cervical

Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Minim Invasive Gynecol.* 2021 Mar;28(3):513-26.e1.

149. Kwasniewski W, Wolun-Cholewa M, Kotarski J. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol Lett.* 2018;16(6):7035-47.

150. Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am Obstet Gynecol.* 2019;196(4):1004-10.

151. Lee SE, Kim SC, Kim KH, et al. Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55:539-44.

152. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2018;208:633e1-8.

153. Lehtinen M. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end of study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2021;13(1):89-9.

154. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider [A](#), Egarter [C](#), Husslein [P](#). Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;199:139-47.

155. Li MZ, Zhao Y, Liou YL, Li XP, Zhang XH, Wang Y, Wang ZQ, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally invasive cervical cancer in pregnancy: two case reports. *Transl Cancer Res.* 2019 Aug;8(4):1641-6.

156. Li X, Xia L, Chen X, Fu Y, Wu X. Simple conization and pelvic lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: A retrospective analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2020 Aug;158(2):231-5.

157.Lieb JA, Mondal A, Lieb L, Fehm TN, Hampl M. Pregnancy outcome and risk of recurrence after tissue-preserving loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Apr;307(4):1137-43. doi: 10.1007/s00404-022-06760-5.

158.Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):545-61.

159.Lobo J, Costa AL, Vilela-Salgueiro B, Rodrigues Â, Guimarães R, Cantante M, et al. Testicular germ cell tumors: revisiting a series in light of the new WHO classification and AJCC staging systems, focusing on challenges for pathologists. *Hum Pathol*. 2018 Dec; 82:113-24.

160.MacNamara KC, Oduro K, Martin O, Jones DD, McLaughlin M, Choi K, Borjesson DL, Winslow GM. Infection-induced myelopoiesis during intracellular bacterial infection is critically dependent upon IFN- γ signaling. *Immunol*. 2014;186(2):1032-43.

161.Maina G, Ribaldone R, Danese S, Lombardo V, Cavagnetto C, Plazzotta C, Surico D. Obstetric outcomes in patients who have undergone excisional treatment for high-grade cervical squamous intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 May;236:210-3.

162.Mao L, Xi S, Bai W, Yao C, Zhou Y, Chen X, Sun Y. Menstrual patterns and disorders among Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study based on mobile application data. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 23;100(16):e25329.

163.Martinelli F, Ditto A, Filippi F, Vinti D, Bogani G, Maggiore L, Evangelista M, et al. Conization and lymph node evaluation as a fertility-sparing treatment for early stage cervical cancer. *Gynecol Cancer*. 2021 Mar;31(3):457-61.

164.McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DCG. Natural history of cervical neoplasia and risk

of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19:425-34.

165. Meijer VJ, Berknof J, Castle PE. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Cancer.* 2019;134(3): 516-20.

166. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA,* 2018;320(7):687-705.

167. Mishra GA, Pimple SA, Shastri SS. An overview of prevention and early detection of cervical cancer. *Indian J Med Paediat. Oncol.* 2017;42;125-32.

168. Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Cancer.* 2019;29:1638-41.

169. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *Engl Med.* 2018;6:518-27.

170. Nayar R, Wibur DC. The Bethesda System for reporting cervical cytology: a historical perspective. *Acta Cytol.* 2017;61:359-72.

171. Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril.* 2020 Apr;113(4):685-703.

172. Nezhat F, Erfani H, Nezhat C. A systematic review of the reproductive and oncologic outcomes of fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Turk Ger Gynecol Assoc.* 2022 Dec 8;23(4):287-313. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-9-7.

173. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA*. 2011;296:1340-8.

174. Pandraklakis A, Thomakos N, Prodromidou A, Oikonomou MD, Papanikolaou IG, Vlachos DG, Haidopoulos D, et al. The Conundrum of Prematurity and Pregnancy Outcomes after Fertility Sparing Treatment Modalities for Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020 Sep 30;62(3):453-61.

175. Parker MF, Zahn CM, Vogel KM. Discrepancy in the interpretation of histology by gynecologic pathologists. *Obstet Gynecol*. 2020;118(2):277-80.

176. Perrone AM, Bovicelli A, D'Andrilli G, Borghese G, Giordano A, De Iaco P. Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches. *Cell Physiol*. 2019 Sep;234(9):14975-90.

177. Pimple S, Mishra G, Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. *Cur Opin Obstetr Gynecol*. 2016;28(1):4-10.

178. Plan of measures on sexual and reproductive health care in the support of implementing the Agenda in the field of constant development for the period up to 2030 in Europe – no one is left unattended. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe. 2016 [http: www. euro.who.int/_data/assets/pdf_file/.../66wd13r_SRHActionPlan_160524](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/.../66wd13r_SRHActionPlan_160524)

179. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical precancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 71 p.

180. Reid G, Beuerman D, Heinemann C. Effect of oral probiotic *Lactobacillus* therapy on the vaginal flora and susceptibility to urogenital infections. Submitted to *FEMS Immunol. Med Microbiol*. 2021;52: 37-41.

181. Riemma G, Della Corte L, Vitale SG, Cianci S, La Verde M, Giampaolino P, et al. Surgical management of endocervical and decidual polyps during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Mar;307(3):673-80. doi: 10.1007/s00404-022-06550-z.

182. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12:192-200.

183. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertility and Sterility*. 2014;82(4):799-804.

184. Ronsini C, Solazzo MC, Moliterno R, De Franciscis P, Pasanisi F, Cobellis L, Colacurci N. Fertility-Sparing Treatment for Early-Stage Cervical Cancer ≥ 2 cm: Can One Still Effectively Become a Mother? A Systematic Review of Fertility Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jun 1. doi: 10.1245/s10434-023-13542-z.

185. Rosa M, Mohammadi A. Cervical cytology and human papillomavirus testing in adolescent women: implications in management of a positive HPV test. *Patholog Res*. 2014;165:690-8.

186. Rydzewska L, Tiemey J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12:CD007406

187. Salinazhang BS, Batur P. Human papillomavirus in update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2019;86(3):173.

188. Salmanov A, Gorbunova O, Leshchova O, Govseev D. Urinary tract infection in pregnant women and antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2016-2018). *GinPolMedProject*. 2020;3(57):14-9.

189. Salmanov AG, Artyomenko V, Mashyr NV. Cervicitis as a cause of preterm birth in women. *Wiad. Lek.* 2022;75(11 p2):2715-21.

190. Salmanov AG, Baksheev SM, Manshula LV, Voloshyn OA. Healthcare associated infection after legal induced abortions in Ukraine: Results a multicenter study. *Wiad Lek.* 2021;74(7):1559–65.

191. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, et al. Systematic reviews and metaanalyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Gynaecol Obstet.* 2016;132:266-71.

192. Sasaki Y, Iwanari O, Arakawa I, Moriya T, Mikami Y, Iihara K. Cervical cancer screening with human papillomavirus DNA and cytology in Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:523-9.

193. Schiffman M, Kinney WI, Cheung LC, Gage JC, Fetterman I, Poitras NE, Katki HA. (Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *JNCI.* 2019;110(5),501-8.

194. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol.* 2017;126:321-5.

195. Schmidt L, Crosland A, Pearre D, Tseng J, Jolley J. Rapid progression of cervical squamous cell carcinoma with delayed treatment in pregnancy. *Gynecol Oncol Rep.* 2022 Mar 16;40:100960. doi: 10.1016/j.gore.2022.100960.

196. Sentilhes L, Sňnat MV, Ancel PY. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;212:217-24.

197. Shah JS, Jooya ND, Woodard TL, Ramirez PT, Fleming ND, Frumovitz M. Reproductive counseling and pregnancy outcomes after radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2019 May;30(3):e45.

198. Shepherd JH, Milliken DA. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol*. 2018;30:395-9.
199. Shinkai S, Ishioka S, Mariya T, Fujibe Y, Kim M, Someya M, Saito T. Pregnancies after vaginal radical trachelectomy (RT) in patients with early invasive uterine cervical cancer: results from a single institute. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Apr 25;20(1):248.
200. Sideri M, Garutti P, Costa S, Cristiani P, Schincaglia P, Sassoli de Bianchi P, et al. Accuracy of colposcopically directed biopsy: results from an online quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy. *Bio Med Res Int*. 2015;1:614-35.
201. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer Clin*. 2019;66:7-30
202. Šimják P, Cibula D, Pařízek A, Sláma J. Management of pregnancy after fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Jul;99(7):830-8.
203. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Krogman S, Anderson B, Buller RE, Hussey DH. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer*. 2017;98:1073-8.
204. Stuebs FA, Mergel F, Koch MC, Dietl AK, Schulmeyer CE, Adler W, et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3: development during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 May;307(5):1567-72. doi: 10.1007/s00404-022-06815-7.
205. Sun H, Su X, Liu Y, Huang S, Liu X, Li G, Du Q. Association between cervical disorders and adverse obstetric outcomes: A retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 28;9:981405. doi: 10.3389/fmed.2022.981405.
206. Taumberger N, Tamussino K, Trutnovsky G. Does mode of delivery impact the course of cervical dysplasia in pregnancy? A review

of 219 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Jul;274:13-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.05.002.

207. Terzic M, Makhadiyeva D, Bila J, Andjic M, Dotlic J, Aimagambetova G, Sarria-Santamera A, et al. Reproductive and Obstetric Outcomes after Fertility-Sparing Treatments for Cervical Cancer: Current Approach and Future Directions. *Clin Med.* 2023 Mar 30;12(7):2614. doi: 10.3390/jcm12072614.

208. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Frequent asked questions. Cervical cancer screening. [Internet]. Available from: www.acog.org/Patients/FAQs/Cervical-Cancer-Screening. Accessed February 14, 2019.

209. Theofanakis C, Koulakmanidis AM, Prodromidou A, Haidopoulos D, Rodolakis A, Thomakos N. Fertility-Sparing Treatment for Young Patients with Early-Stage Cervical Cancer: A Dawn of a New Era. *Front Surg.* 2022 May 6;9:867993. doi: 10.3389/fsurg.2022.867993. PMID: 35599800

210. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaidis KH. Cervical length and tunneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;28:200-3.

211. Tomao F, Maruccio M, Preti EP, Boveri S, Ricciardi E, Zanagnolo V. Conization in early stage cervical cancer: pattern of recurrence in a 10-year single-institution experience. *Gynecol Cancer.* 2017;27:1001-8.

212. Tristan A, Flander A. Human papillomavirus (including vaccines). *Obstet Gynecol Reprod Medicine.* 2017;27:324-9.

213. Tsaousidis C, Kraemer B, Kommos S, Hartkopf A, Brucker S, Neis K, et al. Large Conization-Retrospective Monocentric Results for Fertility Preservation in Young Women with Early Stage Cervical Cancer. *Reprod Sci.* 2022 Mar;29(3):791-799. doi: 10.1007/s43032-021-00807-9.

214. Ugwumadu A. Chorioamnionitis and mid-trimester pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;79:281-5.

215. Vasilevska D, Semczuk A, Vasilevska D, Širvys A, Rudaitis V. Laparoscopic Radical Trachelectomy after Neoadjuvant Chemotherapy for Fertility Preservation in Early-Stage Bulky Cervical Cancer: A Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 Dec 12;58(12):1827. doi: 10.3390/medicina58121827.

216. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk factors and other epidemiological considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the US. *Preventive Services Task Force. Ann Intern Med.* 2017;155:698-705.

217. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJ, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol.* 2019;187:1161-9.

218. Vu M., Yu J., Awolude O.A., Chuang L. Cervical cancer worldwide. *Curr Probl Cancer.* 2018 Sep;42(5):457-65.

219. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2021. 115 p. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>

220. WHO reports 2004-2008 «Human papillomavirus infection and cervical cancer, 2004». <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojections2030/en/index.html>

221. Xuebing P, Chiu LT, Jing L. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159:198-203.

222. Zaccarini F, Sanson C, Maulard A, Schérier S, Leary A, Pautier P, Chargari C, et al. Cervical Cancer and Fertility-Sparing Treatment. *Clin Med*. 2021 Oct 21;10(21):4825.

223. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Krogman S, Anderson B, Buller RE, Hussey DH. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2019;127:337-43.

224. Zhan Y, Wang Y, Qu Y, Zhang L, Liu X, Liu R, Xue P, et al. Kadoorie Biobank Collaborative Group C. Pregnancy Loss in Relation to the Risks of Female-Specific Cancers in a Population-Based Cohort and Mendelian Randomization Study - China, 2004-2017. *China CDC Wkly*. 2023 May 12;5(19):413-8. doi: 10.46234/ccdcw2023.078.

225. Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, Yang Y. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynaecol*. 2019 Jan;39(1):74-81.

226. Zusterzeel PLM, Aarts JWM, Pol FJM, Ottevanger PB, van Ham MAPC. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Vaginal Radical Trachelectomy as Fertility-Preserving Treatment for Patients with FIGO 2018 Stage 1B2 Cervical Cancer. *Oncologist*. 2020 Jul;25(7):e1051-9.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Машир НВ. Вплив патології шийки матки на перебіг вагітності. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:67-70.

2. Машир НВ. Етіопатогенетичні особливості рецидивуючих фонових захворювань шийки матки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;2:42-6. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-02-7

3. Машир НВ. Профілактика невиношування вагітності у жінок з патологією шийки матки в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;4:14-22. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-2

4. Salmanov AG, Artyomenko V, Mashyr NV. Cervicitis as a cause of preterm birth in women. Wiad Lek. 2022;75(11 p2):2715-21. DOI: 10.36740/WLek202211201.

5. Машир НВ. Особливості перебігу вагітності у жінок із патологією шийки матки. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород). 2020;39:109.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород), тема «Особливості перебігу вагітності у жінок із патологією шийки матки» (доповідь, тези).