

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЕРЕДА КАТЕРИНА ВАСИЛІВНА
УДК 618.177-06:618.146-002-036.4-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РАННІХ ЦЕРВІКАЛЬНИХ
УРАЖЕНЬ У ЖІНОК З БЕЗПЛІД'ЯМ**

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Спеціальність: 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ К.В.СЕРЕДА

Науковий керівник: Шалько Мирослава Назарівна, кандидат медичних
наук, доцент

АНОТАЦІЯ

Середа К.В. Діагностика та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з безпліддям. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Національний університет охорони здоров'я імені П.Л.Шупика, м. Київ, 2024.

Дисертаційну роботу присвячено питанням діагностики та лікування ранніх цервікальних уражень у пацієнок з неплідністю шляхом отримання нових даних про особливості цервікального імунітету та можливостей терапевтичного впливу на них.

Неплідність в парі, що її визначають як ненастання вагітності протягом 12 місяців регулярного активного статевого життя без контрацепції (8), вражає від 10% до 17% всіх пар в світі (Desphande P. et al., 2019). Істинна частота неплідності є складною для ідентифікації, провідним чином через соціальну спрямованість захворювання. Від 40 до 50% всіх випадків неплідності в парі є асоційованими з жіночими чинниками.

Причини жіночої неплідності мають різнорівневе походження. Генетичні, ендокринні, анатомічні та імунологічні аномалії, а також їх комбінації можуть бути причиною нереалізації репродуктивної функції [144]. У 85% всіх пар, що звертаються за допомогою з причини ненастання вагітності, виявляють один з чинників або їх комбінацію. Наразі в практичній площині виділяють порушення овуляції (в рамках синдрому полікістозних яєчників зокрема), порушення прохідності маткових труб (внаслідок їх попереднього перев'язування, запального інфекційного процесу), ендометріоз як основні жіночі причини непліддя [16]. Близько 70% всіх жінок з овуляторною дисфункцією мають синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Решта 15% пар не мають виявленої причини неплідності (Carson S, Kallen A. 2021).

Сучасні методи лікування неплідності включають стимуляцію овуляції (гонадотропними гормонами різного походження, антагоністами естрогенів), реконструктивні операції на маткових трубах та різні види допоміжних

репродуктивних технологій (ДРТ). До ДРТ вдаються у разі нез'ясованого походження неплідності, непрохідності обох маткових труб, відсутності ефекту від інших методів лікування та у жінок віком старше 38 років (Oguma M. et al, 2019).

Ранні цервікальні ураження (РЦУ) можна вважати інтегральним результатом розладів гормональної та імунної регуляції, а також біоценозу піхви, тобто провідних механізмів реалізації фертильної функції. До РЦУ належать цервікальна інтраепітеліальні ураження (CIN) I – III ступеню, а також неінвазивна стадія раку шийки матки. Частота РЦУ в Європі перебуває на рівні 6-7% (Kurtay S, 2022), в Африці – 12-13% (Kyrgiou M. et al., 2022). 95% всіх випадків цервікальних уражень та раку шийки матки є пов'язаними з вірусом папіломи людини (ВПЛ) (Stelzle D et al., 2020). Поширеність інфікування ним в світі коливається в межах 11-13%, найбільшою є в Африці (24%), в Європі (21%), в Латинській Америці (16%), залежить від молодого віку, численних статевих партнерів, гормональної контрацепції та паління. Обчислено, що для трансформації уражень цервікального епітелію, асоційованих з ВПЛ, в рак шийки матки у жінки з нормальною імунною системою необхідно від 10 до 20 років, у жінок зі скомпроментованою імунною системою - від 5 до 10 років [81]. Механізм онкогенної дії ВПЛ засновано на здатності його включатись в клітинний геном, тобто впливати на цикл поділу клітин, а в той же час уникаючи системної імунної відповіді [56]. Лікування РЦУ є дискусійним питанням, рекомендації коливаються від однорічного періоду спостереження у жінок молодого віку з CIN 1 без факторів ризику до хірургічного видалення зміненого епітелію. Хірургічні методи поділяють на ексцизійні (передбачають видалення сегменту шийки матки зі зміненим епітелієм) та аблятивні (руйнування патологічно зміненого епітелію) [121]. Обидва методи чинять вплив на спроможність шийки матки виконувати обтураційну функцію під час вагітності та дилатаційну в пологах.

Таким чином, непліддя та РЦУ мають досить високу поширеність в популяції, а також взаємний вплив, дослідженню та мінімалізації якого і присвячено дане дослідження.

Мета дослідження - удосконалити діагностику та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з непліддям на підставі вивчення взаємного патогенетичного впливу.

Матеріали та методи дослідження.

Дослідження проведено за принципом когортного проспективного. Враховуючи сформульовану мету, до дослідження включали пацієнток, що звернулись до Київського міського центру репродуктивної медицини протягом 2019-2023 років ненастання вагітності. Критерієм включення до дослідження була відсутність вагітності в парі за умови регулярного статевого життя без контрацепції протягом 1 року.

371 жінок, що відповідали окресленим критеріям, було розподілено на 3 групи залежно від виявленої в результаті обстеження провідної причини непліддя. I групу створили 128 пацієнток з непліддям, асоційованим з ановуляцією, II групу - 122 пацієнтка з трубно-перитонеальним походженням непліддя, III групу –121 жінка, що мали причиною ненастання вагітності чоловічі чинники. Контрольну групу (КГ) утворили 125 жінок репродуктивного віку, що, не маючи скарг, звернулись до Центру для планового профілактичного огляду.

Після першого етапу дослідження (виконання ПАП –тесту методом рідинної цитології) кожную групу пацієнток було розподілено на 2 підгрупи: А – з цитологічним дослідженням NILM, В – AS-CUS, LSIL, HSIL, тобто різні прояви РЦУ. В такий спосіб було утворено підгрупи IA – 100, IB- 28 пацієнток з непліддям, асоційованим з ановуляцією, IIA – 70, IIB – 52 пацієнтки з трубно-перитонеальним непліддям, IIIA-68, IIIB- 53 пацієнтки з чоловічим чинником непліддя в парі, ГК А – 88, ГКВ – 37 пацієнток, що звернулись для планового профілактичного обстеження.

У всіх пацієнток підгруп В, що мали РЦУ, а рамках планування допоміжних репродуктивних технологій було проведено комплексну протизапальну терапію з урахуванням збудника, у разі цитологічного дослідження HSIL, або відсутності репродуктивних планів, або супутніх деформацій шийки матки було застосовано один з хірургічних методів лікування. 14 пацієнток підгрупи 1В.1 отримували лише традиційне лікування, у 14 пацієнток підгрупи 1В.2 традиційне лікування було доповнено вакцинацією рекомбінантною вакциною, що містить високоочищені невірусні білки, подібні до вірусних протеїнів L1 оболонки типів ВПЛ 16 та 18. Підгрупу II В за тою ж ознакою було поділено на підгрупи IIВ.1 – 28 пацієнток, що отримували лише традиційне лікування, та IIВ.2 – 24 пацієнтки, лікування у яких було доповнено вакцинацією, III В.1- 27 пацієнток, які отримували традиційне лікування та III В.2. – лікування доповнено вакцинацією.

У всіх пацієнток було досліджено біоценоз піхви та розподіл за критеріями Хей-Айсона, та також методом імуноферментного аналізу було досліджено вміст прозапальних маркерів в цервікальному слизі – ІЛ-8, ІЛ-6, лактоферину та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази. Дослідження прозапальних чинників в цервікальному слизі було проведено до початку лікування, через 3 та 6 місяців після лікування. Крім того, в ці часові проміжки проаналізовано частоту рецидиву РЦУ у підгрупах залежно від застосованого лікування, а також ефективність ДРТ.

Результати та їх обговорення.

Групи пацієнток, що звернулись за допомогою з приводу неплідності, були неоднорідними за віковим складом. Група жінок, з чоловічим чинником ненастання вагітності, за віковим складом є близькою до групи здорових жінок. Натомість в групі неплідності, асоційованою з ановуляцією, домінує вікова категорія 25-34 років (38,3%), в групі чоловічого фактору – 43,0% жінок також входила в цю категорію. В групі II цю вікову категорію представлено найменше -17,2%. В II групі також звертає на себе увагу найбільша серед всіх груп частка пацієнток віком 45 років та більше (25,4%). Частка пацієнток віком

старше 45 років в I групі є найменшою (16,4%), та це має пояснення – маючи розлади менструальної функції ці жінки звертаються за медичною допомогою в більш молодому віці, натомість в ній вірогідно менше і пацієнок віком менше 25 років (5,5%). Пацієнок такого віку частіше було виявлено в групі чоловічої неплідності (12,8%), але це не має вірогідної відмінності від групи здорових жінок.

З найбільш примітних рис гінекологічного анамнезу – порушення менструального циклу, що було найбільш поширеною ознакою у пацієнок з ендокринною неплідністю (25,0%), це є закономірним явищем. Втім, порушення нормального балансу статевих гормонів в рамках менструального циклу може стати причиною порушеної регуляції апоптозу в цервікальному епітелії. Стани відносної гіперестрогенемії є визнаним чинником ризику злоякісної трансформації цервікального епітелію. В решті груп, включаючи контрольну, поширеність такої скарги не перевищувала 15%.

На відміну від порушень менструального циклу, запальні захворювання органів малого тазу при опитуванні згадали 45,9% жінок з групи тубо-перитонеальної неплідності, що власне і виступило патогенетичним чинником порушення фертильності в цієї категорії пацієнок. В решті груп частота такого ускладнення не перевищувала 16%, а в групі ендокринної неплідності була навіть меншою (2,3%).

Найменшу поширеність РЦУ було виявлено у жінок з ендокринним походженням неплідності - 21,8%, вона була навіть меншою, ніж в групі здорових жінок (29,6%). Звертає на себе увагу більш висока частота виявлення заключення HISL в групах трубно-перитонеальної неплідності та неплідності в парі чоловічого походження – по 6,6%, в групі ендокринної неплідності та в групі контролю - по 1,2%. В обох групах більшу поширеність тяжкого ураження цервікального епітелію слід пояснити більшою частотою запального процесу в піхві, тобто невірусного чиннику патогенезу РШМ, що сприяє реалізації канцерогонної дії ВПЛ. Група трубно-перитонеальної неплідності характеризувалась тим, що майже кожна друга пацієнтка мала РЦУ того чи

іншого ступеню - 42,6%. Аналогічну частоту мали і пацієнтки, ненастання вагітності у яких було асоційованим з чоловічими причинами – 43,8%. Поширеність виявлення цитологічного дослідження LSIL серед жінок, що звернулись для проходження профілактичного огляду, склала 8,0%, майже таку саму було зареєстровано в групі ановуляторної неплідності (10,9%). Група неплідності чоловічого походження мала тенденцію до збільшення частоти неоплазії легкого ступеню, але без статистичної вірогідності (16,5%). Лише група трубно-перитонеальної неплідності мала вірогідно більшу частоту неоплазії легкого ступеню (19,6%). Таку закономірність можна теж пояснити роллю інфекційно-запального процесу в піхві.

Обстеження на ДНК ВПЛ продемонструвало, що в групі здорових жінок хоча б один тип ВПЛ було виявлено у 16,8% учасниць. Серед пацієток з різними причинами непліддя частота виявлення ВПЛ була різною – в групі непліддя, пов'язаного з ановуляцією, 29,7% жінок були інфікованими одним або більше типом ВПЛ, цей показник є вищим, ніж частота КГ, на відміну від їх порівняння за частотою РЦУ. Натомість інші 2 групи пацієток з непліддям відрізнялись як за розподілом цитологічних досліджень, так і за частотою виявлення ВПЛ. В групі трубно-перитонеальної неплідності більше, ніж половина учасниць (57,4%) були інфікованими одним або більше типом ВПЛ. В групі непліддя, асоційованого з чоловічим фактором, теж кожна друга пацієнтка була інфікованою вірусом, або кількома його типами (52,9%).

На підставі проведеного аналізу соматичного та репродуктивного анамнезу було обчислено відносний ризик (ВР) РЦУ у жінок з різними патогенетичними механізмами неплідності. Зокрема, в групі ендокринної неплідності, РЦУ частіше розвивались у жінок віком менше 25 років, що можна пояснити більшою частотою вагінальних інфекцій в цій віковій категорії. На розвиток РЦУ в цій групі мали сильний вплив інсулінорезистентність та метаболічний синдром. Цим процесам властивий стимулювальний вплив на гормональний гомеостаз, що може виступати поштовхом для атипової трансформації цервікального епітелію.

Вивчення біоценозу піхви за критеріями Хей-Айсон показало, що у жінок, які не мали скарг на порушення фертильності, за нормального стану цервікального епітелію домінує нормальний ступінь вагінальних виділень (68,8%), а у тих, що у них при цитологічному дослідженні було виявлено РЦУ – порівну розподілились бактеріальний вагіноз (37,4%) та аеробний вагініт (32,4%). Група жінок з чоловічими чинниками неплідності демонструє частіші прояви запального процесу, що супроводжували РЦУ, відтак ступінь IV, що свідчить про анаеробний вагініт, був найбільш поширеним результатом в підгрупі зі зміненим цервікальним епітелієм, його було виявлено у 39,6% пацієнток. У пацієнток групи тубо-перитонеальної неплідності відмінність між частотою виявлення аеробного вагініту на тлі нормального цервікального епітелію та на тлі РЦУ перевищила 4 рази (15,7% та 63,4%). Частота бактеріального вагінозу в підгрупі зміненого цервікального епітелію була значно меншою, ніж в усіх інших підгрупах дослідження (7,7%, в підгрупі II А – 11,4%). Серед жінок групи ендокринної неплідності сильно вираженою є відмінність між підгрупами за частотою нормального ступеню вагінальних виділень - у жінок з незміненим цервікальним епітелієм це 47%, у жінок з РЦУ – лише 25%. Серед жінок з РЦУ III ступінь вагінальних виділень було виявлено у 50%, серед жінок з незміненим цервікальним епітелієм – у 14%.

Імунологічне дослідження продемонструвало підвищений вміст прозапального ІЛ-8 в цервікальному слизі жінок з РЦУ, проте у пацієнток з непліддям трубно-перитонеального та чоловічого походження вміст цього чинника був значно підвищеним і у разі незміненого цервікального епітелію. На відміну від ІЛ-8, в усіх групах обстежених підвищений вміст ІЛ-6 був властивим лише тим підгрупам, у яких було виявлено супутні ураження цервікального епітелію. Показники СІПЛ були підвищеними в цервікальному слизі в усіх підгрупах пацієнток з непліддям, відмінностей між підгрупами не виявлено, вміст лактоферину був вірогідно нижчим у всіх пацієнток з непліддям, незалежно від його походження. в групі жінок з непорушеною фертильною функцією на тлі більш високих значень лактоферину

спостерігається негативний, але виражений кореляційний зв'язок - зі зменшенням вмістом лактоферину зростає концентрація ІЛ-8. Це виявлено як у жінок без патології цервікального епітелію, так і з РЦУ. Натомість у всіх групах неплідності на тлі притаманного всім підгрупам зниженого вмісту лактоферину таку виражену кореляцію виявлено лише для підгруп з РЦУ. Можна зробити висновок, що у пацієток з неплідністю зниження функцій цервікального слизу, необхідних для реалізації фертильності на тлі РЦУ є асоційованим із запальним процесом, що необхідно враховувати при складанні плану лікування.

В результаті проведеного протизапального курсу та хірургічної деструкції ураженого епітелію вже через 3 місяці спостерігаємо тенденцію до зниження вмісту ІЛ -8, ІЛ-6 та СІЛП в усіх групах неплідності. Натомість через 6 місяців після курсу протизапальної терапії у пацієток, що додатково отримали вакцинацію від ВПЛ, виявлено більш істотне зниження концентрації чинників, ніж в підгрупі традиційного лікування. Саме в підгрупах вакцинації динаміка зниження прозапальних чинників в цервікальному слизі є статистично вірогідною, незалежно від причини неплідності.

У жінок з ендокринним непліддям після лікування РЦУ в абсолютній більшості випадків (24 з 28) мали констатовану вагітність в порожнині матки протягом застосування 3 спроб імплантації. Попри невелику кількість пацієток з РЦУ в цій групі спостерігаємо статистичну вірогідність відмінностей в настанні вагітності після першої спроби переносу ембріону – в підгрупі протизапального та хірургічного лікування лише 53,3% жінок мали підтверджену вагітність після першої спроби переносу ембріону, в групі, де до лікування долучали вакцинацію – 76,9%. Це можна пояснити сприятливими змінами локального цервікального імунітету, що їх зареєстровано в підгрупах вакцинації.

Серед жінок з тубо-перитонеальним непліддям протизапальне та хірургічне лікування РЦУ надало можливість констатації вагітності з першої спроби переносу ембріона лише 57,1%, додавання вакцинації до лікування –

в 75%. Загалом вагітність після трьох спроб переносу ембріону в підгрупі жінок тубо-перитонеальної неплідності було констатовано у 46 з 52 пацієнток (88,4%), але на тлі традиційного лікування це було 24 з 28 пацієнток (85,7%), а на тлі додатково застосованої вакцинації – 22 з 24 (91,7%). Більша наближеність показників локального цервікального імунітету до показників здорових жінок на тлі вакцинації супроводжувалась більшою ефективністю лікування неплідності.

Серед пацієнток, лікування неплідності яким проводили через чоловічі фактори порушення фертильності, 50 з 53 жінок мали констатовану вагітність. Тут також можна побачити вплив додавання вакцинації, за якого у 88,4% пацієнток вагітність було зареєстровано з першої спроби ембріотрансферу, на тлі традиційного лікування – у 74,1%.

Ключеві слова: репродуктивна функція, репродуктивне здоров'я, жінка, ранні цервікальні ураження, вірус папіломи людини, неплідність, інтерлейкіни, цитокіни, секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази, лактоферин, біоценоз вагінальних виділень, бактеріальний вагіноз, вагіна, вакцинація проти вірус папіломи людини, екстракорпоральне запліднення.

ABSTRACT

Sereda K.V. Diagnosis and treatment of early cervical lesions in women with infertility - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health care in the specialty 222 Medicine. - P.L. Shupyk National University of Health Care, Kyiv, 2024.

The dissertation is devoted to the issues of diagnosis and treatment of early cervical lesions in patients with infertility by obtaining new data on the peculiarities of cervical immunity and the possibilities of therapeutic influence on them.

Infertility in a couple, which is defined as the absence of pregnancy during 12 months of regular active sexual life without contraception, affects 10% to 17% of all couples in the world. The true incidence of infertility is difficult to identify, mainly

because of the social orientation of the disease. From 40 to 50% of all cases of infertility in a couple are associated with female factors.

The causes of female infertility have various origins. Genetic, endocrine, anatomical, and immunological abnormalities, as well as their combinations, can be the cause of reproductive failure [144]. In 85% of all couples seeking help for infertility, one of the factors or their combination is found. Currently, in the practical field, ovulation disorders (as part of the polycystic ovary syndrome, in particular), fallopian tube patency disorders (as a result of their previous ligation, inflammatory infectious process), and endometriosis are identified as the main female causes of infertility. About 70% of all women with ovulatory dysfunction have polycystic ovary syndrome (PCOS). The remaining 15% of couples have no identified cause of infertility (Carson S, Kallen A. 2021).

Modern methods of treating infertility include stimulation of ovulation (gonadotropic hormones of various origins, estrogen antagonists), reconstructive operations on fallopian tubes and various types of assisted reproductive technologies (ART). ART is used in the case of unexplained infertility, obstruction of both fallopian tubes, lack of effect from other treatment methods, and in women older than 38 years (Orumaa M. et al, 2019).

Early cervical lesions (ECL) can be considered an integral result of disorders of hormonal and immune regulation, as well as vaginal biocenosis, i.e. leading mechanisms of implementation of the fertile function. Cervical intraepithelial lesions (CIN) of the I-III degree, as well as the non-invasive stage of cervical cancer, belong to RCU. The frequency of ECL in Europe is at the level of 6-7% (Kurtay S, 2022), in Africa - 12-13% (Kyrgiou M. et al., 2022). 95% of all cases of cervical lesions and cervical cancer are associated with human papillomavirus (HPV) (Stelzle D et al., 2020). The prevalence of infection with it in the world varies between 11-13%, the highest is in Africa (24%), in Europe (21%), in Latin America (16%), depends on young age, numerous sexual partners, hormonal contraception and smoking . It has been calculated that it takes 10 to 20 years for cervical epithelial lesions associated with HPV to turn into cervical cancer in women with a normal

immune system, and 5 to 10 years in women with a compromised immune system [81]. The mechanism of HPV's oncogenic action is based on its ability to be incorporated into the cellular genome, that is, to affect the cycle of cell division, while at the same time avoiding the systemic immune response [56]. The treatment of RCU is a controversial issue, with recommendations ranging from a one-year follow-up period in young women with CIN 1 without risk factors to surgical removal of the altered epithelium. Surgical methods are divided into excisional (removal of the cervical segment with altered epithelium) and ablative (destruction of pathologically altered epithelium) [121]. Both methods affect the ability of the cervix to perform the obturation function during pregnancy and the dilatation function during childbirth.

Thus, infertility and ECL have a fairly high prevalence in the population, as well as a mutual influence, the research and minimization of which this study is devoted.

The purpose of the study is to improve the diagnosis and treatment of early cervical lesions in women with infertility based on the study of mutual pathogenetic influence.

Research materials and methods.

The study was conducted according to the principle of cohort prospective. Taking into account the formulated goal, the study included patients who applied to the Kyiv City Center of Reproductive Medicine during the years 2019-2023 and did not become pregnant. The criterion for inclusion in the study was the absence of pregnancy in a couple under the condition of regular sexual life without contraception for 1 year.

371 women who met the defined criteria were divided into 3 groups depending on the leading cause of infertility revealed as a result of the examination. The first group was created by 128 patients with infertility associated with anovulation, the second group - 122 patients with tubal-peritoneal infertility, the third group - 121 women who had male factors as the cause of infertility. The control group (CG) was

formed by 125 women of reproductive age who, having no complaints, turned to the Center for a routine preventive examination.

After the first stage of the study (PAP test by liquid cytology), each group of patients was divided into 2 subgroups: A - with NILM cytological examination, B - AS-CUS, LSIL, HSIL, i.e. different manifestations of RCT. In this way, subgroups IA - 100, IB - 28 patients with infertility associated with anovulation, IIA - 70, IIV - 52 patients with tubo-peritoneal infertility, IIIA - 68, IIIB - 53 patients with male infertility in a couple were formed. CG A – 88, CG B – 37 patients who applied for a routine preventive examination.

In all subgroup B patients who had ECL, and as part of the planning of assisted reproductive technologies, complex anti-inflammatory therapy was carried out taking into account the causative agent, in the case of cytological examination of HSIL, or the absence of reproductive plans, or concomitant deformations of the cervix, one of the surgical treatment methods was applied. 14 patients of subgroup 1B.1 received only traditional treatment, in 14 patients of subgroup 1B.2 traditional treatment was supplemented by vaccination with a recombinant vaccine containing highly purified non-viral proteins similar to the L1 proteins of the envelope of HPV types 16 and 18. Subgroup II B according to the same the sign was divided into subgroups IIV.1 - 28 patients who received only traditional treatment, and IIV.2 - 24 patients whose treatment was supplemented with vaccination, III B.1 - 27 patients who received traditional treatment and III B.2 . - treatment is supplemented with vaccination.

In all patients, the biocenosis of the vagina and its distribution according to the Hay-Ison criteria were examined, and the content of pro-inflammatory markers in the cervical mucus - IL-8, IL-6, lactoferrin and secretory inhibitor of leukocyte proteinase - was examined by immunoenzyme analysis. The study of pro-inflammatory factors in cervical mucus was carried out before the start of treatment, 3 and 6 months after treatment. In addition, during these time intervals, the recurrence rate of ECL in subgroups was analyzed depending on the treatment used, as well as the effectiveness of ART.

Results and their discussion.

Groups of patients who sought help for infertility were heterogeneous in terms of age. The group of women with the male factor of non-pregnancy is close to the group of healthy women in terms of age. On the other hand, the group of infertility associated with anovulation is dominated by the age category of 25-34 years (38.3%), in the group of the male factor - 43.0% of women also belonged to this category. In group II, this age category is represented the least -17.2%. In the II group, the largest share of patients aged 45 and over (25.4%) is also noteworthy among all groups. The share of patients older than 45 years in group I is the smallest (16.4%), and this has an explanation - having disorders of menstrual function, these women seek medical help at a younger age, on the other hand, there are probably fewer patients under the age of 25 (5.5%). Patients of this age were more often found in the group of male infertility (12.8%), but this has no significant difference from the group of healthy women.

Of the most notable features of the gynecological anamnesis - menstrual cycle disorder, which was the most common symptom in patients with endocrine infertility (25.0%), this is a natural phenomenon. However, a violation of the normal balance of sex hormones within the menstrual cycle can cause a violation of the regulation of apoptosis in the cervical epithelium. Conditions of relative hyperestrogenemia are a recognized risk factor for malignant transformation of the cervical epithelium. In the remaining groups, including the control group, the prevalence of such a complaint did not exceed 15%.

In contrast to menstrual cycle disorders, pelvic inflammatory diseases were mentioned by 45.9% of women from the group of tubo-peritoneal infertility during the survey, which actually acted as a pathogenetic factor of fertility disorders in this category of patients. In the remaining groups, the frequency of such a complication did not exceed 16%, and in the endocrine infertility group it was even lower (2.3%).

The lowest prevalence of RCU was found in women with endocrine origin of infertility - 21.8%, it was even lower than in the group of healthy women (29.6%). The higher frequency of detection of HISL in the groups of tubal-peritoneal

infertility and infertility in a male couple - 6.6% each, in the group of endocrine infertility and in the control group - 1.2% is noteworthy. In both groups, the higher prevalence of severe lesions of the cervical epithelium should be explained by the higher frequency of the inflammatory process in the vagina, that is, the non-viral factor in the pathogenesis of cervical cancer, which contributes to the implementation of the carcinogenic effect of HPV. The group of tubal-peritoneal infertility was characterized by the fact that almost every second patient had ECL of one degree or another - 42.6%. A similar frequency was observed in patients whose pregnancy failure was associated with male causes - 43.8%. The prevalence of cytological examination of LSIL among women who applied for a preventive examination was 8.0%, almost the same was registered in the group of anovulatory infertility (10.9%). The male infertility group tended to increase the frequency of mild neoplasia, but without statistical significance (16.5%). Only the tubo-peritoneal infertility group had a significantly higher frequency of mild neoplasia (19.6%). This pattern can also be explained by the role of the infectious and inflammatory process in the vagina.

Examination for HPV DNA showed that in the group of healthy women, at least one type of HPV was detected in 16.8% of the participants. Among patients with different causes of infertility, the frequency of detection of HPV was different - in the group of infertility associated with anovulation, 29.7% of women were infected with one or more types of HPV, this indicator is higher than the frequency of CG, in contrast to their comparison by the frequency of RCU. Instead, the other 2 groups of patients with infertility differed both in the distribution of cytological studies and in the frequency of HPV detection. In the group of tubal-peritoneal infertility, more than half of the participants (57.4%) were infected with one or more types of HPV. In the group of infertility associated with the male factor, every second patient was also infected with the virus or several of its types (52.9%).

Based on the analysis of somatic and reproductive anamnesis, the relative risk (RR) of ECL in women with various pathogenetic mechanisms of infertility was calculated. In particular, in the group of endocrine infertility, ECL more often

developed in women under 25 years of age, which can be explained by the higher frequency of vaginal infections in this age category. The development of ECL in this group was strongly influenced by insulin resistance and metabolic syndrome. These processes are characterized by a stimulating effect on hormonal homeostasis, which can act as an impetus for atypical transformation of the cervical epithelium.

The study of the biocenosis of the vagina according to the Hay-Ison criteria showed that in women who had no complaints about fertility disorders, the normal degree of vaginal secretions prevailed in the normal condition of the cervical epithelium (68.8%), and in those who had cytological examination bacterial vaginosis (37.4%) and aerobic vaginitis (32.4%) were equally distributed. The group of women with male factors of infertility shows more frequent manifestations of the inflammatory process accompanying ECL, so grade IV, indicating anaerobic vaginitis, was the most common result in the subgroup with altered cervical epithelium, it was detected in 39.6% of patients. In patients of the group of tubo-peritoneal infertility, the difference between the frequency of detection of aerobic vaginitis on the background of normal cervical epithelium and on the background of RCU exceeded 4 times (15.7% and 63.4%). The frequency of bacterial vaginosis in the subgroup of changed cervical epithelium was significantly lower than in all other subgroups of the study (7.7%, in subgroup II A - 11.4%). Among women of the group of endocrine infertility, the difference between the subgroups in the frequency of normal vaginal secretions is strongly pronounced - in women with an unchanged cervical epithelium, it is 47%, in women with RCU - only 25%. Among women with RCU III, the degree of vaginal discharge was found in 50%, among women with unchanged cervical epithelium - in 14%.

An immunological study showed an increased content of pro-inflammatory IL-8 in the cervical mucus of women with ECL, however, in patients with tubal-peritoneal and male infertility, the content of this factor was significantly increased even in the case of an unchanged cervical epithelium. In contrast to IL-8, in all groups of subjects examined, the content of IL-6 was characteristic only of those subgroups in which concomitant lesions of the cervical epithelium were detected.

SIPL indicators were elevated in cervical mucus in all subgroups of patients with infertility, no differences between subgroups were found, the content of lactoferrin was probably lower in all patients with infertility, regardless of its origin. In the group of women with intact fertility, against the background of higher values of lactoferrin, a negative but pronounced correlation is observed - as the content of lactoferrin decreases, the concentration of IL-8 increases. This was found both in women without pathology of the cervical epithelium and with cervical cancer. On the other hand, in all groups of infertility, against the background of the reduced content of lactoferrin inherent in all subgroups, such a pronounced correlation was found only for subgroups with ECL. It can be concluded that in patients with infertility, the decrease in the functions of the cervical mucus, necessary for the realization of fertility against the background of ECL, is associated with an inflammatory process, which must be taken into account when drawing up a treatment plan.

As a result of the anti-inflammatory course and surgical destruction of the affected epithelium, after 3 months we observe a tendency to decrease the content of IL-8, IL-6 and SILP in all groups of infertility. On the other hand, 6 months after the course of anti-inflammatory therapy, a more significant decrease in the concentration of factors was found in patients who additionally received HPV vaccination than in the subgroup of traditional treatment. It is in subgroups of vaccination that the dynamics of proinflammatory factors in cervical mucus decrease is statistically probable, regardless of the cause of infertility.

In women with endocrine infertility, after treatment with RCU, in the absolute majority of cases (24 out of 28), pregnancy was established in the uterine cavity during the use of 3 implantation attempts. Despite the small number of patients with RCU in this group, we observe a statistical probability of differences in the onset of pregnancy after the first attempt at embryo transfer - in the subgroup of anti-inflammatory and surgical treatment, only 53.3% of women had a confirmed pregnancy after the first attempt at embryo transfer, in the group where the treatment

included vaccination - 76.9%. This can be explained by the favorable changes in local cervical immunity that were registered in the vaccination subgroups.

Among women with tubo-peritoneal infertility, anti-inflammatory and surgical treatment of RCU made it possible to establish pregnancy from the first attempt of embryo transfer in only 57.1%, adding vaccination to treatment - in 75%. In general, pregnancy after three attempts of embryo transfer in the subgroup of women with tubo-peritoneal infertility was established in 46 out of 52 patients (88.4%), but against the background of traditional treatment it was 24 out of 28 patients (85.7%), and against the background of additional applied vaccination – 22 out of 24 (91.7%). Closer proximity of indicators of local cervical immunity to indicators of healthy women against the background of vaccination was accompanied by greater effectiveness of infertility treatment.

Among patients who were treated for infertility due to male factors affecting fertility, 50 out of 53 women had a confirmed pregnancy. Here you can also see the effect of adding vaccination, for which 88.4% of patients were pregnant at the first attempt of embryo transfer, compared to 74.1% of traditional treatment.

Key words: reproductive function, reproductive health, woman, early cervical lesions, human papillomavirus, infertility, interleukins, cytokines, secretory inhibitor of leukocyte proteinase, lactoferrin, biocenosis of vaginal secretions, bacterial vaginosis, vagina, vaccination against human papillomavirus, fertilisation in vitro.

Перелік опублікованих праць

1. Серода К.В. Патологія цервікального епітелію у жінок з різними формами безпліддя. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №6 (67). С 44-49. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285764>
2. Серода К.В. (2023). Стан локального цервікального імунітету у жінок з непліддям. Український журнал здоров'я жінки, №5 (168),: 28-33; doi: [10.15574/HW.2023.168.28](https://doi.org/10.15574/HW.2023.168.28)

3. Шалько М. Н., Серeda К. В. Ефективність вакцинації в лікуванні ранніх уражень шийки матки у жінок із неплідністю Український журнал здоров'я жінки, 2024. 2(171): 51-56; DOI: [10.15574/HW.2024.171.51](https://doi.org/10.15574/HW.2024.171.51)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕРЦЕЛАЗІЇ У ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ (огляд літератури)	29
1.1 Сучасний стан проблеми напліддя	29
1.2 Счасні погляди на патогенез та лікування інтраепітеліальних цервікальних уражень та цервікального раку.	36
1.3 Роль ранніх цервікальних уражень в патогенезі неплідності та невиношування вагітності	56
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	62
2.1 Дизайн дослідження	62
2.2 Методи дослідження	65
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	80
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК	80
3.1 Соматичний анамнез обстежених пацієнток	80
3.2 Репродуктивний та гінекологічний анамнез обстежених пацієнток	90
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	100
4.1 Цервікальний скринінг у жінок з неплідністю	100
4.2 Мікробіоциноз вагінальних виділень у жінок з неплідністю	106
РОЗДІЛ 5	123

СТАН ЛОКАЛЬНОГО ЦЕРВІКАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК З НЕПЛІДНІСТЮ	
РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНІСТЬ ВАКЦИНАЦІЇ В ЛІКУВАННІ РАННІХ ЦЕРВІКАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ У З НЕПЛІДНІСТЮ РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ	132
6.1 Лабораторна оцінка ефективності лікування	132
6.2 Вплив вакцинації проти ВПЛ на фертильну функцію	142
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	147
ВИСНОВКИ	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	175
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	177
ДОДАТКИ	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ASC-US – атопові сквамозні клітини невизначеного походження
- CIN – цервікальна інтраепітелальна неоплазія
- HSIL – тяжке ураження сквамозного епітелію
- LSIL – легке ураження сквамозного епітелію
- NSIL - негативний результат щодо інтраепітеліальних сквамозних клітин
- ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я
- ВПЛ – вірус папіломи людини
- ВР – відносний ризик
- ДРТ - допоміжні репродуктивні технології
- ІЛ – інтерлейкіни
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом.
- КГ – контрольна група
- КОК – комбіновані оральні контрацептиви
- Л- лактоферин
- ПАП –тест – Папаніколау тест
- ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція
- СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
- ЦЕ – цервікальний епітелій
- ШМ – шийка матки

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Неплідність в парі, що її визначають як ненастання вагітності протягом 12 місяців регулярного активного статевого життя без контрацепції [34], вражає від 10% до 17% всіх пар в світі (Desphande P. et al., 2019). Істинна частота неплодності є складною для ідентифікації, провідним чином через соціальну спрямованість захворювання. Від 40 до 50% всіх випадків неплодності в парі є асоційованими з жіночими чинниками.

Причини жіночої неплодності мають різнорівневе походження. Генетичні, ендокринні, анатомічні та імунологічні аномалії, а також їх комбінації можуть бути причиною нереалізації репродуктивної функції [144]. У 85% всіх пар, що звертаються за допомогою з причини ненастання вагітності, виявляють один з чинників або їх комбінацію. Наразі в практичній площині виділяють порушення овуляції (в рамках синдрому полікістозних яєчників зокрема), порушення прохідності маткових труб (внаслідок їх попереднього перев'язування, запального інфекційного процесу), ендометріоз як основні жіночі причини неплодності [16]. Близько 70% всіх жінок з овуляторною дисфункцією мають синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Решта 15% пар не мають виявленої причини неплодності (Carson S, Kallen A. 2021).

Сучасні методи лікування неплодності включають стимуляцію овуляції (гонадотропними гормонами різного походження, антагоністами естрогенів), реконструктивні операції на маткових трубах та різні види допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). До ДРТ вдаються у разі нез'ясованого походження неплодності, непрохідності обох маткових труб, відсутності ефекту від інших методів лікування та у жінок віком старше 38 років (Oguma M. et al, 2019).

Ранні цервікальні ураження (РЦУ) можна вважати інтегральним результатом розладів гормональної та імунної регуляції, а також біоценозу піхви, тобто провідних механізмів реалізації фертильної функції. До РЦУ належать цервікальна інтраепітеліальні ураження (CIN) I – III ступеню, а також неінвазивна стадія раку шийки матки. Частота РЦУ в Європі перебуває на рівні 6-7% (Kurtay S, 2022), в Африці – 12-13% (Kyrgiou M. et al., 2022). 95% всіх випадків цервікальних уражень та раку шийки матки є пов'язаними з вірусом папіломи людини (ВПЛ) (Stelzle D et al., 2020). Поширеність інфікування ним в світі коливається в межах 11-13%, найбільшою є в Африці (24%), в Європі (21%), в Латинській Америці (16%), залежить від молодого віку, численних статевих партнерів, гормональної контрацепції та паління. Обчислено, що для трансформації уражень цервікального епітелію, асоційованих з ВПЛ, в рак шийки матки у жінки з нормальною імунною системою необхідно від 10 до 20 років, у жінок зі скомпроментованою імунною системою - від 5 до 10 років [81]. Механізм онкогенної дії ВПЛ засновано на здатності його включатись в клітинний геном, тобто впливати на цикл поділу клітин, а в той же час уникаючи системної імунної відповіді [56]. Лікування РЦУ є дискусійним питанням, рекомендації коливаються від однорічного періоду спостереження у жінок молодого віку з CIN 1 без факторів ризику до хірургічного видалення зміненого епітелію. Хірургічні методи поділяють на ексцизійні (передбачають видалення сегменту шийки матки зі зміненим епітелієм) та аблятивні (руйнування патологічно зміненого епітелію) [121]. Обидва методи чинять вплив на спроможність шийки матки виконувати обтураційну функцію під час вагітності та дилатаційну в пологах.

Таким чином, непліддя та РЦУ мають досить високу поширеність в популяції, а також взаємний вплив, дослідженню та мінімізації якого і присвячено дане дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну наукову роботу виконано в рамках ініціативно-пошукової роботи за темою «Діагностика та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з безпліддям», 0124U003349.

Мета дослідження – удосконалити діагностику та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з непліддям на підставі вивчення взаємного патогенетичного впливу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити соматичний та репродуктивний анамнез жінок з непліддям різного походження
2. Дослідити поширеність РЦУ та інфікування ВПЛ у жінок з непліддям різного походження
3. Вивчити зміни біоценозу піхви та поширеність захворювань, що передаються статевим шляхом у жінок з РЦУ та непліддям різного походження
4. Вивчити особливості локального імунітету у жінок з непліддям різного походження залежно від наявності РЦУ.
5. Дослідити зміни локального імунітету після комплексного лікування РЦУ у жінок непліддям та вплив на них вакцинації проти ВПЛ.
6. Проаналізувати вплив лікування РЦУ на фертильність.

Об'єкт дослідження. Ранні цервікальні ураження у жінок з різними причинами непліддя.

Предмет дослідження. Соматичний та репродуктивний анамнез жінок з безплідністю, поширеність РЦУ серед них, інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом та ВПЛ серед жінок з безплідністю.

Методи дослідження: загальноклінічний, анамнестичний, мікроскопічний, цитологічний, ланцюгової полімеразної реакції (ПЛР), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше показано, що пацієнтки з різними причинами неплідності (овуляторним, трубно-перитонеальним та чоловічими) мають різні риси соматичного та репродуктивного анамнезу, середній вік, особливості способу життя та поведінки. Новими є дані стосовно більшої поширеності РЦУ та інфікування ВПЛ у жінок з трубно-перитонеальним та чоловічим безпліддям.

Результати вивчення локального цервікального імунітету продемонстрували його нерівномірність у жінок з різними механізмами безплідності – активацію прозапальних чинників у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю та недостатність протизапальних факторів у пацієнток з овуляторними механізмами. З нових позицій розглянуто особливості біоценозу піхви та їх взаємний зв'язок з РЦУ у жінок з різними механізмами неплідності.

Проаналізовано динаміку змін локального імунітету після застосування комплексного лікування у жінок РЦУ та непліддям, а саме – зменшення активності прозапальних медіаторів, зокрема тих, що мають вплив на реалізацію репродуктивної функції. Новими є дані стосовно впливу вакцинації проти ВПЛ на показники локального імунітету, особливо на ті, що беруть участь в реалізації запліднення, з огляду на удосконалення лікування непліддя.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення наведених в дисертаційній роботі результатів полягають у обґрунтуванні обстеження пацієнток з порушеною репродуктивною функцією на ВПЛ, з огляду на більшу поширеність інфікування, ніж РЦУ у таких пацієнток.

На основі аналізу результатів цитологічних та імунологічних досліджень доведено ефективність вакцинації проти ВПЛ не лише з метою лікування РЦУ, але і з точки зору нормалізації показників локального цервікального імунітету в рамках підготовки до циклів ДРТ.

Особистий внесок здобувача.

Дисертанткою спільно з науковим керівником було проведено пошук та обрано тему дослідження, для цього було розроблено науковий план, сформульовано стратегію виконання робіт, актуальність, мету та завдання. На підставі завдань дисертанткою за узгодженням з керівником було розроблено дизайн дослідження. Самостійно виконано огляд сучасних публікацій, присвячених проблемам РЦЦ та неплідності, написано присвячений цьому розділ. Під контролем керівника виконано лабораторну частину дослідження. Особисто дисертанткою було виконано лікування частини пацієнток, а також відбувався нагляд за всіма включеними до дослідження учасницями. Авторкою самостійно обрано статистичні методи та технічне забезпечення їх застосування. Під контролем керівника було сформульовано висновки та практичні рекомендації, опубліковано результати дослідження у вигляді статей. Дисертанткою самостійно написано та оформлено дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика, Київ, 2022,2023,2024, представлено на V міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрямки перинатальної медицини», Харків, 19.04.2024.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 3 статті у спеціалізованих виданнях ДАК України, з них одна – у виданні, що входить до системи цитування SCOPUS, 1 тези конференцій

Обсяг і структура дисертації.

Дисертацію викладено на 200 сторінках друкованого тексту, вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел. Роботу ілюстровано 48 таблицями. Перелік літератури містить 176 джерел, його викладено на 20 сторінках.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ
ЕПТЕЛІАЛЬНОЇ НЕРЦЕЛАЗІЇ У ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ
(огляд літератури)

1.1. Сучасний стан проблеми непліддя

Неплідність, що її згідно з всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), визначають як ненастання вагітності у пари протягом 12 та більше місяців регулярного статевого життя без застосування жодного методу контрацепції [144]. За даними ВООЗ, поширеність неплідності сягає 10% [32]. В Великобританії непліддя розцінюють як ненастання вагітності у жінки репродуктивного віку при регулярному статевому житті та відсутності інших причин протягом 2 років [109]. Ненастання вагітності протягом часу, що менше 12 місяців, але спонукає пару звернутись за медичною допомогою, називають субфертильністю (M.Mustafa et al, 2019).

Європейське товариство репродукції людини та ембріології 2007 року оприлюднило аналіз 28 досліджень, датованих останньою декадою ХХ сторіччя та першою декадою – ХХІ. Поширеність неплідності, за їх даними, склала 9% для світової популяції, коливаючись від 3,5 до 16,7% в розвинених країнах та від 6,9 до 9,3% в країнах, що розвиваються [21]. Втім, 2012 року цю інформацію було оновлено - Mascarenhas M et al. проаналізували поширеність неплідності в 190 країнах світу, і показали, що найбільшим цей показник є в країнах Африки, Близького Сходу та Середньої Азії [96]. В динаміці спостереження автори показали, що 1990 року 42 млн пар в світі мали проблеми з настанням вагітності, в 2010 – 48,5 млн.

Неплідність є настільки поширеною проблемою, що з нею стикаються понад 186 млн осіб в усьому світі [161]. В країнах західної Європи кожна сьома пара постає перед питанням ненастання вагітності (E.Meites et al., 2019), в

регіонах з максимальною поширеністю неплідності частка пар, що страждають на порушення фертильності, сягає 30% [163]. В Китаї проблему з настанням вагітності має кожна четверта пара (X.Zhang et al.2021).

ВООЗ розглядає неплідність як форму інвалідності, та засвідчує, що серед населення до 60 років вона є п'ятою за значенням причиною порушення стану здоров'я та погіршення якості життя [128]. Нереалізована репродуктивна функція та пов'язані з нею методи лікування порушують нормальне життя пари, кидають виклик їх цілісності та навіть завдають шкоди їхній фізичній цілісності (129).

A.Carson et al. (2021) навели дані про те, що 12,7% жінок репродуктивного віку в США вимагають діагностичних або лікувальних процедур з причини ненастання вагітності. За даними цього огляду, 85% всіх випадків неплідності в парі мають причину з боку жіночого або чоловічого організму або їх комбінацію. Натомість неплідних 15% пар в США так і не мають виявленої причини ненастання вагітності (A.Carson et al., 2021), в Індії 33,3% [32].

В Індії від 8 до 16% всіх подружніх пар мають непліддя (Diceshpande P. et al., 2019), дещо більше в міській місцевості, менше – в сільській [32].

Непліддя традиційно поділяють на первинне (жінка ніколи не мала вагітності) та вторинне (вагітності були, незалежно від їх завершення). Розподіл первинного та вторинного непліддя відрізняється в світі. Так, в Індії 57,5% всіх випадків непліддя є первинними і лише 42,5% - вторинними [32]. З даними M.Mascarenhas et al (2012), які провели аналіз поширеності неплідності в 190 країнах світу, 1,9% всіх жінок віком 20-44 років, що не перешкоджають настанню вагітності, не можуть отримати її і ніколи її не мали. В тому самому дослідженні показано, що 10,5% жінок з вагітностями в минулому, мають труднощі з настанням наступної [96]. В динаміці 1990-2010 років змін в загальній частоті непліддя автори не виявили, проте описали незначне, в межах десятих відсотка зниження первинної та зростання

вторинної неплідності. Більш вираженими ці тенденції є в країнах з низькими показниками народжуваності.

За даними ВООЗ, третина всіх випадків вторинної неплідності є асоційованою з чоловічими чинниками, проте не менше третини випадків так і не мають виявленої причини. Серед жіночих чинників вторинної неплідності домінують інфекції, що передаються статевим шляхом та інфекційні ускладнення попередніх пологів або переривання вагітності [20].

Особливістю неплідності є залученість обох партнерів та їх чинників здоров'я у формування порушення репродуктивної функції, а також уникання пацієнтів звертатись за медичною допомогою. Так, за даними Voivin J et al. (2007), лише 56% неплідних пар звертається за медичною допомогою з цієї проблеми [21].

За Borghet V. et al (2018), не менше 30% первинної неплідності є спричиненою чоловічим фактором, для вторинної неплідності ця частка сягає 50% [22]. Трьома основними факторами, що впливають на ймовірність спонтанного зачаття, є час небажаного зачаття, вік жінки-партнера та безпліддя, пов'язане із захворюванням. Шанс завагітніти спонтанно зменшується з тривалістю до зачаття. Зниження фертильності у жінок вже починається приблизно у віці 25-30 років, а середній вік останнього народження становить 40-41 рік у більшості досліджених популяцій, які відчувають природну фертильність. Непліддя, пов'язане із захворюванням, може вражати представників обох статей або бути специфічним для однієї статі. Факторами, що впливають на фертильність обох статей, є гіпогонадотропний гіпогонадизм, гіперпролактинемія, розлади циліарної функції, муковісцидоз, інфекції, системні захворювання та фактори, пов'язані зі способом життя. Передчасна недостатність яєчників, синдром полікістозних яєчників, ендометріоз, міома матки та поліпи ендометрію виступають провідними чинниками жіночої неплідності.

Чоловіче безпліддя може бути наслідком тестикулярної та посттестикулярної недостатності. Зменшення сперми, яке спостерігалось

протягом багатьох років, хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи, і споріднення – це інші фактори, які можуть бути залучені [163].

Жіноча неплідність, згідно Codner E. et al. (2012), може бути пов'язаним з синдромом полікістозних яєчників, гормональними розладами, передчасним виснаженням яєчників, генітальними інфекціями, ендометріозом, обструкцією маткових труб, вродженими аномаліями матки, внутрішньоматковими синехіями та соматичними захворюваннями (цукровий діабет, тиреоїдна дисфункція тощо) [51]. Вивчаючи анамнез жінок з непліддям керівництво NICE (2013) рекомендує звернути увагу на тривалість та характеристики менструального циклу, частоту статевих стосунків та їх залежність від фази менструального циклу, застосування методів контрацепції, наявність та результат попередніх вагітностей, інфекції тазового дна, паління, вживання алкоголю та наркотичних препаратів та оперативні втручання на репродуктивних органах [71]. Окрему увагу керівництво звертає на відсутність доцільності контролю та оцінки цервікального слизу для вибору оптимального періоду фертильності. У чоловіків керівництво NICE окреслює 7 основних причин неплідності – анатомічні вади розвитку, системні захворювання, вплив токсинів, хромосомні аномалії, антиспермальні антитіла, травми та інфекційний процес.

На повноцінну реалізацію репродуктивної функції впливають численні чинники, як ендогенного, так і екзогенного походження. Серед останніх – спосіб життя, шкідливі звички, екологічні фактори, стрес, як надмірної сили, так і затяжної тривалості [25].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є важливою причиною непліддя жіночого походження. Хронічна ановуляція, пов'язаний з нею дефіцит прогестерону перешкоджають настанню вагітності як на етапі гаметогенезу, так і імплантації. Так, в Індії до 46% від всіх випадків неплідності є спричиненими або СПКЯ ізольовано або комбінацією його з чоловічим чинником [32].

Наступною великою групою причин жіночої неплідності є порушення прохідності маткових труб. Це має результатом їх перев'язування, інфекційного запального процесу, у тому числі – спричиненого специфічними збудниками, що передаються статевим шляхом [106]. Серед них провідне значення в беззаперечній ролі в патогенезі порушення фертильності мають *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae*. Для *Mycoplasma genitalium* також продемонстровано підвищення частоти неплідності, але не в такій тісній закономірності [87].

Ендометриоз виділяють в окрему причину неплідності, оскільки його патогенез поширюється не лише на порушення прохідності маткових труб за рахунок асептичного запального процесу в очеревині, але і шляхом порушення оваріальної функції [82].

Хронічний ендометрит - клініко-морфологічний синдром, в основі якого лежать наслідки ураження ендометрію у вигляді множинних вторинних морфо-функціональних змін та порушення циклічної біотрансформації та рецепторності ендометрію [1]. Ці зміни переважно запального характеру поширюються не лише на функціональний, але і на базальний шар ендометрію, власне з цієї причини процес набуває хронічного перебігу. За різними даними, від 12 до 68% всіх випадків Б є асоційованими з хронічним ендометритом. Причинами, що провокують розвиток хронічного запального процесу в ендометрії, є будь-яке інструментальне втручання в порожнину матки, внутрішньоматковий засіб контрацепції, ускладнення після пологів чи переривання вагітності (V.Mello, 2023). Очевидно, що поширеність подібних чинників є значно більшою в популяції, тому варто припустити, що стан місцевого імунітету має значення для поширення запального процесу до базального шару. Саме тому не показала очікуваного ефекту циклічна гормональна терапія естрогенами та гестагенами, покликана відновити циклічність розвитку та рецепторність ендометрію. Тривала дія естрогенів крім проліферації ендометрію, посилює запальну реакцію, що не надає ні

клінічного, ні лабораторного ефекту в лікуванні непліддя (Z.Shahmoradi et al., 2022).

Ще одним потужним чинником непліддя є ожиріння. Жирова тканина впливає на фертильність шляхом продукції таких факторів, як лептин, жирні кислоти, цитокіни, які порушують як оваріальну функцію, так і рецепцію ендометрію. Крім того, розвиток інсулінорезистентності провокує стан функціональної гіперандрогенемії, що також має вплив на хронічну ановуляцію. Зниження ваги в багатьох випадках є достатнім кроком для відновлення фертильності, проте відсутні чіткі клінічні рекомендації з досягнення зниження ваги – фізичні вправи, дієта, медикаменти або бариатрична хірургія (A.Gambineri et al., 2019).

Важливе значення для запліднення та імплантації мають локальні запальні реакції.

Одним з регуляторів запального процесу в людському організмі є лактоферин (Л). Фактор входить до компонентів секрету залоз слизових оболонок – ока, кишківника, цервікального каналу, уринарного тракту (96). Л володіє протимікробною, протівірусною активністю, протизапальна його дія реалізується в пригніченні синтезу прозапальних цитокінів та стійкому зв'язуванні ліпополісахариду [38]. Змінена концентрація фактору у відповідних секретах є властивою хронічному запаленню кишківника та синдрому «сухого ока»(98).

Е.Massa et al.(2021) досліджували вміст Л в цервікальному слизові жінок з непліддям, яким проводилось лікування ДРТ. Було показано, що низька концентрація Л є більш властивою жінкам, у яких ДРТ були успішними, ніж у тих, що втрачали понад 50% циклів. Автори навіть виділили порогову концентрацію Л 0,83 нг\мл, вище якою ефективність ДРТ буде сумнівною [97].

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази (СІЛП) є специфічним учасником імунної реакції, експресія якого активізується у відповідь на запальну реакцію слизовими оболонками. Зростання запальної реакції може

активізувати антиспермальну реакцію цервікального слизу. Madendag I et al. (2020) досліджували вміст СІПП в цервікальному слизі у жінок з неплідністю невідомого походження та виявили його високі концентрації при порівнянні з групою жінок з непорушеною фертильною функцією.

G.Incognito et al.(2023) досліджували вміст ІЛ – 6 в перитонеальній рідині, фолікулярній рідині та ендометрії пацієнток з ендометріозом, показавши зв'язок між підвищенням цього вмісту та порушенням здатності реалізувати репродуктивну функцію [60]. Зв'язок між перитонеальною концентрацією ІЛ-6 та трубним непліддям показали J.Yan et al. (2020) [162]).

C.Kim et al. (2019) вивчали результативність ДРТ у жінок з аденоміозом залежно від сироваткової концентрації ІЛ-6. Попри однакову кількість яйцеклітин та якісних ембріонів, в групі жінок з підвищеною концентрацією ІЛ-6 в сироватці частота настання вагітності була значно меншою [169].

Паління та зловживання алкоголем також підвищують ризик неплідності, так само як і вживання наркотичних речовин, хіміотерапія та променева терапія, тривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів (НСПЗ) та психогенних препаратів [9].

Фахова діяльність також має вплив на порушення репродуктивної функції. Так, E.Rangel et al.(2021) досліджували фертильну функцію лікарів-хірургів в США, порівнявши їх з лікарями нехірургічної діяльності. Серед основних результатів показано частіше відкладання жінками-хірургами дітонародження через професійну діяльність (63% проти 43,7% серед лікарів нехірургічного профілю), а також вони частіше вдаються до ДРТ (24,9% проти 17,1%) [123].

Хоча наслідки неплідності в першу чергу носять соціальний характер, а саме – неможливість створення повноцінної родини, в рамках популяції – обмеження можливостей відтворення її, на сам організм жінки нереалізованість репродуктивної функції також чинить вплив. Так, фізичні прояви тих причини, що порушили репродуктивну функцію, включають аменорею, аномальні маткові кровотечі, диспереунію, дисменорею, акне та

надлишковий ріст волосся, надлишкову вагу та ожиріння. Психологічні розлади, що супроводжують неплідність, коливаються від проблем у формуванні стосунків, зниження самооцінки, ізоляції, почуття провини, зниженої працездатності до клінічно значимої депресії та тривожності [44,130]). Ці явища замикають вадне коло, провокуючи сексуальну дисфункцію, поглиблюючи овуляторні розлади, що ще глибше зменшує ймовірність реалізації репродуктивної функції [67]. A.Swift et al (2021) досліджували асоційований з непліддям рівень стресу за шкалою Копенгаген та його вплив на якість життя. На підставі обстеження та опитування 230 американок репродуктивного віку, що звернулись до лікарів з причини ненастання вагітності, автори показали, що вміст кортизолу в волоссі є чутливим маркером, зниження вмісту якого корелює як з зростанням рівня стресу так і зі зниженням коефіцієнту якості життя [143].

Таким чином, поширеність непліддя та його соціально-економічне значення, наявність значної частки пацієнток з нез'ясованим походженням патології надають актуальності дослідженням, присвяченим особливостям його патогенезу.

1.2 Сучасні погляди на патогенез та лікування інтраепітеліальних цервікальних уражень та цервікального раку

Цервікальний рак належить до четвірки найбільш поширених злоякісних новоутворень, що призводять до смерті жінок. Особливо актуальною є проблема для країн, що розвиваються – поширеність цервікального раку в них на рівні 15,7 на 100 тис жіночого населення, натомість в розвинених країнах – 9,9 на 100 тис населення [150]. Менш вираженими, але значимими є відмінності в частоті летальності від цервікального раку в розвинених країнах (3,3 на 100 тис населення) та країнах, що розвиваються (3,8 на 100 тис населення) [73]. В Нігерії щороку реєструють 10 000 нових випадків цервікального раку та 8000 смертей від нього [65].

Особливістю цервікального раку є існування різного за тривалістю періоду передракових змін, доступних для неінвазивної скринінгової діагностики. Виявлення цих змін, чіткий моніторинг та лікування є провідним способом попередження цервікального раку [137].

В США протягом 2001-2019 років в більшості вікових категорій зареєстровано зменшення або стабільний рівень частоти раку шийки матки (РШМ). Виключення становила вікова категорія 30-34 роки, в якій з 2012 року зареєстровано зростання частоти патології на 2,5%. Автори такого аналізу припускають, що ця тенденція може мати кілька пояснень. Так, це може бути наслідком істинного зростання частоти цього захворювання в цій віковій категорії, що має значення для обговорюваної теми, адже ця вікова категорія є найбільш поширеною серед пацієнток репродуктивних клінік [62]. Крім того, підвищення частоти виявлення захворювання в цій віковій категорії може бути як наслідком “втрачених для діагностики” випадків в попередні роки, так і підвищення точності діагностики за рахунок розширення скринінгу до схеми - цитологічне дослідження+ виявлення ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ).

Цитологічне дослідження є провідним методом скринінгу цервікального раку та уражень цервікального епітелію, що йому передують.

Чутливість ПАП- тесту в плані виявлення цервікальних уражень, за даними різних джерел, коливається в межах 10-75% [98], а специфічність – від 42 до 100% [151]. Такі відмінності чутливості автори пов'язують з технічними труднощами фіксації та транспортування зразків, а також з необхідністю високої кваліфікації персоналу, що виконує дослідження.

Близько 20% всіх онкологічних захворювань є асоційованими з тими чи іншими інфекційними збудниками, проте ВПЛ в їх переліку займає особливу позицію [18]. Не менше 95% всіх випадків інтраепітеліальних цервікальних уражень та раку шийки матки є спричиненими ВПЛ, а саме 99,7% випадків [цервікального раку [157] та абсолютної більшості неоплазій [22]. Канцерогенез є складним та багатоетапним процесом, що залежить від численних геномних та епігеномних ушкоджень. Так само і цервікальна

неоплазія, індукована ВПЛ, є результатом порушеної функції внутрішньоклітинних регуляторних білків. Маючи властивість включатись в клітинний геном, вірус порушує цикл клітинного поділу, зокрема пригнічує фізіологічні процеси старіння клітини та апоптозу, водночас уникаючи дії імунної системи. Іншими словами, вірус прямо та непрямо сприяє генетичній нестабільності клітини, в подальшому виступаючи причиною злоякісної її трансформації [18].

На сьогодні відомо понад 200 генотипів ВПЛ, з яких до комерційного лабораторного визначення є доступними 37. Їх поділяють на віруси високого онкогенного ризику (високоонкогенні) та низького онкогенного ризику (низькоонкогенні). Перші є асоційованими з передраковими станами та карциномами, до них належать типи 16,18,31,33,35,39,45,52,58 та 59, а низькоонкогенні 6 та 11 типи - з гострокінцевими кондиломами та іншими доброякісними гіперпластичними утвореннями [176].

ВПЛ - типи, що асоційовані зі слизовими оболонками, вражає епітелій аногенітального тракту, а також верхніх відділів травного тракту та дихальних шляхів [176]. Через контакт з неушкодженою імунною системою, інфікування вірусом проявляється лише через 6-12 місяців після первинного контакту. ВПЛ також виявляють в тканині раку прямої кишки, переважна більшість цих випадків стосується 16 типу вірусу [116]. Відмічено стрімке зростання частоти раку прямої кишки, асоційованого з ВПЛ, від 1980 року, коли його вперше було описано у 10 чоловіків нетрадиційної сексуальної орієнтації [63]. Описано роль ВПЛ в канцерогенезі немеланомного раку шкіри [111], вульвовагінального раку [116] та новоутворень мигдаликів [75].

Дані про поширеність інфікування ВПЛ відрізняються в світі. – G.Vural et al (2021) на підставі вивчення 4879 зразків в одному з госпіталів Стамбула виявили, що 10,8% з них містили ДНК ВПЛ. Автори також зазначають, що 41,7% всіх випадків інфікування було асоційовано з 16 типом вірусу, 11,7% - з 31, 7,9% - з 52, 7,1% - з 51 типом. 28% всіх випадків інфікування містили ДНК кількох типів вірусу.

X.Li et al. 2022 року оприлюднили результати вивчення поширеності ВПЛ серед пацієнток університетської клініки Шанхайського університету традиційної медицини, обстежених між 2015 та 2019 роками. 18,8% з 23 866 отриманих зразків містила ДНК ВПЛ, 11,65% - ДНК високоонкогенних типів, 4,19 - типів ВПЛ низького онкогенного ризику та 2,96% - містили ДНК представників обох типів. Найбільш поширеними типами високого ризику були 52 – 2,95%, 16 – 2,34%, та 58 – 2,07%. В віковій категорії 15- 24 років частота інфікування ВПЛ була найбільшою – 43,14%.

R.Lewis et al. (2015) досліджували частоту виявлення ДНК ВПЛ у осіб обох статей віком 15-59 років в Сполучених Штатах Америки, а також поширеність захворювань, асоційованих з цим вірусом - аногенітальних бородавок, ранніх цервікальних уражень та раку шийки матки. Було показано, що 40% популяції є інфікованими одним з 37 доступних до визначення комерційним шляхом типом ВПЛ, а саме - 41,8% чоловіків та 38,4% жінок. Поширеність асоційованих з ВПЛ захворювань склала 24,2% серед чоловіків та 19,9% - серед жінок.

C.Wheeler et al (2023) порівнювали економічну та клінічну ефективність виявлення ДНК ВПЛ в зразках цервікального епітелію 2 методами – предикторного, що виявляє ДНК 16 та 18 типів окремо та решти 12 онкогенних типів разом, та індексного, що виявляє 9 найбільш поширених типів ВПЛ. Обидві методики є офіційно рекомендованими в США. Було показано, що протягом 5 років рівень виявлення \geq CIN3 становив 5,6% для індексного аналізу та 4,6% для предикатного аналізу. Рівень позитивності \geq CIN3 протягом <1 року становив 95,3% для індексного аналізу та 94,5% для предикатного аналізу. Серед випадків \geq CIN3 показники позитивної відповідності між аналізами індексу та предикату для вірусу папіломи людини типів 16 і 18 становили 100,0% та 90,9% відповідно. Автори також показали, що ВПЛ типу 16 несе найвищий ризик \geq CIN2 або \geq CIN3, потім йдуть віруси папіломи людини типи 18/31/33/58/52/45.

Методи скринінгу раку шийки матки, типи рідинних цитологічних середовищ, тип тесту на ВПЛ та національні рекомендації щодо скринінгу відрізняються від країни до країни, і їх застосування може відрізнятися всередині країни. Наприклад, в Європі приблизно 55% країн використовують цитологію для первинного скринінгу, а решта використовують одночасне тестування на ВПЛ і цитологічне тестування (ко-тестування), деяку комбінацію тестів на цитологію та ВПЛ для скринінгу та сортування або тільки тестування на ВПЛ (первинне скринінг) (139). Використання тесту на ВПЛ підвищує чутливість для виявлення передраку шийки матки, включаючи інтраепітеліальну неоплазію шийки матки 2 або вище (\geq CIN2) і 3 або вище (\geq CIN3), порівняно зі скринінгом лише за допомогою цитології [129]. Однак ко-тестінг збільшує кількість проведених скринінгових тестів (1 проти 2), кількість направлень на кольпоскопію [102] і, отже, загальну вартість, пов'язану зі скринінгом [64], з мінімальною додатковою гарантією підвищеного захисту від розвитку передраку та раку порівняно з первинний скринінгом на ВПЛ [42].

K.Zacharis et al.(2023) вивчали частоту інфікування ВПЛ в зразках, отриманих з цервікального епітелію жінок віком 47-89 років при виконанні операції дилатації каналу шийки матки та кюретажу порожнини матки з причини постменопаузальної кровотечі. ДНК ВПЛ було виявлено в 16,5 зразків.

До невірусних чинників, що сприяють реалізації канцерогенної дії ВПЛ, належать пологи та переривання вагітності, численні пологи, прийом комбінованих оральних контрацептивів, захворювання, що передаються статевим шляхом та паління [18]. Зміни, властиві атиповій трансформації, в абсолютній більшості випадків трапляються в зоні контакту залозистого та сквамозного епітелію [89].

Долучення визначення онкогенних штамів ВПЛ до комплексного цервікального скринінгу дозволило значно підвищити його ефективність. 2012 року Американським сервісом зусиль попередження (US Preventive Task

Services Force- USPSTF) сформульовано стратегію цервікального скринінгу. Вона стосується всіх жінок, що мають шийку матки, незалежно від їх сексуальної історії, за виключенням тих, що мають діагноз тяжкої дисплазії або цервікального раку, що у внутрішньоутробному періоді зазнали впливу диетилстилбестролу, та жінок зі скомпроментованою імунною відповіддю (мова тут йде про ВІЛ-інфікованих жінок). USPSTF рекомендує проведення цервікального скринінгу всім жінкам віком від 21 до 65 років шляхом Папаніколау тесту (ПАП – тест) щотрироки. Для жінок віком від 30 до 65 років для подовження інтервалу між обстеженнями скринінг доповнюють виявленням ВПЛ методом ПЛР, проводячи такий тест раз на 5 років. Не є рекомендованим проведення скринінгу жінкам молодше 21 року, старшим 65 років за умови нормальних результатів попередніх скринінгів та відсутності факторів, що підвищують ризик цервікального раку. Не є рекомендованим цервікальний скринінг у жінок, що перенесли гістєректомію, за виключенням CIN 2-3 або цервікального раку. Не є рекомендованим комбінований скринінг у жінок молодших 30 років [104].

Так, в Нідерландах 2019 року було оприлюднено результати оцінки ефективності комбінованого скринінгу. Так, показано зростання частоти виявлення CIN 1 на 196% та CIN 2 – на 54% [11].

Sahlgren H et al. (2020) вивчали ризик злжякісної або атипової трансформації цервікального епітелію у жінок 55-60 років залежно від виявлення ВПЛ у разі 1 та 3- річного інтервалу спостереження. Частота виявлення РЦУ при наступному скринінгу склала 12% в групі однорічного інтервалу та 33% - в групі 3-річного. HISL було виявлено при наступному скринінгу у 23% однорічної групи та 20% - 3- річної. Автори роблять висновок про можливість збільшення інтервалу між спостереженнями в цій віковій категорії.

Kucukyildiz I et al.(2022) досліджували частоту поліпів цервікального каналу на тлі інфікування ВПЛ. В результатах вони показали, що вона сягає 7 %, найчастіше поліп цервікального каналу вони виявляли у жінок з 18 типом

вірусу. Автори порівняли також частоту виявлення РЦУ і жінок з поліпом цервікального каналу та без нього. Ними було продемонстровано, що попри однакову частоту РЦУ, тяжкість їх була статистично меншою на тлі поліпу цервікального каналу.

Патогенетичною рисою ВПЛ є його здатність уникати системної запальної відповіді. В цих умовах максимального значення набуває активність локальної імунної системи. Онкопротеїни E6 і E7 ВПЛ експресуються в усіх інфікованих клітинах і відомі як основна причина індукції та підтримки злоякісного фенотипу шляхом порушення контролю клітинного циклу в клітині-хазяїні [176]. Безперервність синтезу ДНК ВПЛ забезпечується за рахунок інактивації або навіть протеасомної деградації p53 за допомогою E6, а також за рахунок інактивації білка ретинобластоми (pRb) через активність E7 [33]. Цей вплив на інфіковані клітини призводить до аномального поділу клітин, що може призвести до розвитку раку, опосередкованого ВПЛ. Незважаючи на те, що E6 і E7 присутні як у типах з низьким, так і в групах високого ризику, зв'язуюча здатність і вплив на шляхи трансдукції клітинного сигналу цих білків набагато сильніші в типах високого ризику [33].

З 2006 року доступні профілактичні вакцини проти кількох типів ВПЛ, які були розроблені за стратегією вірусоподібних частинок [43]. Вірусний білок L1 самостійно збирається в порожні капсиди, які — при використанні як вакцини — призводять до виробництва нейтралізуючих антитіл і, таким чином, забезпечують тривалий захист від відповідних типів ВПЛ. Однак, оскільки індуковані антитіла запобігають зараженню клітини-мішені вірусом, ці вакцини ефективні лише до зараження вірусом, але не діють проти ВПЛ-інфекції, що вже перситує [59].

Імуноterapia може забезпечити неінвазивне лікування вже встановлених інфекцій ВПЛ і може додатково запобігти можливим ураженням, викликаним новими інфекціями. Терапевтичні вакцини спрямовані на індукцію специфічної опосередкованої Т-клітинами імунної відповіді проти клітин, інфікованих ВПЛ, шляхом націлювання на епітопи,

похідні від ВПЛ, представлені молекулами лейкоцитарного антигену людини на клітинній поверхні [141]. Оскільки Е6 і Е7 присутні як на передракових, так і на пізніх стадіях раку, вони є найбільш перспективними антигенами-мішенями для усунення інфекцій, викликаних типами ВПЛ високого ризику [26].

Щільна інфільтрація Т-клітинами типу 1 CD4⁺ і CD8⁺ у мікрооточенні пухлини є прогностичною для довшого виживання та пов'язана зі сприятливою відповіддю на терапію багатьох видів раку у разі імунотерапії [43]. Завдяки широкомасштабному тестуванню цих імунотерапій стало зрозуміло, що їхній успіх базується на наявності вже існуючих Т-клітин, що інфільтрують пухлину, оскільки їх відсутність і нездатність проникнути в гнізда пухлинних клітин пов'язані з відсутністю відповіді після імунотерапії [53]. Вакцини проти раку можуть збільшити величину та ширину пулу Т-клітин, що реагують на пухлину, стимулюючи як наївний репертуар Т-клітин, так і існуючу популяцію Т-клітин, специфічних для пухлин.

Щоб підвищити реактивність Т-клітин проти захворювань, спричинених HPV16, було розроблено дві ДНК-вакцини та одну синтетичну довгу пептидну вакцину, щоб використовувати імунну систему проти онкобілків Е6 та Е7.13–16, кодованих HPV16. Імунізація цими вакцинами призвела до індукції потужних відповідей CD4⁺ Т-хелперів типу 1 і відповідей CD8⁺ цитотоксичних Т-клітин у пацієнтів із індукованими ВПЛ16 передраковими ураженнями шийки матки і передраковими ураженнями вульви [72]. Нещодавно ISA101, вакцина проти HPV16 SLP, показала сильні біологічні ознаки клінічної активності у пацієнтів із HPV16-позитивним орофарингеальним раком або раком шийки матки [100]. ВПЛ-специфічна Т-клітинна відповідь після вакцинації, виміряна в крові пацієнтів, сильно корелювала з клінічними результатами [152].

ВПЛ — це ікосаедричні віруси без оболонки з кільцевим дволанцюговим геномом ДНК. Геном цього маленького ДНК-вірусу кодує два класи генів; ранні та пізні. Ранні генні продукти регулюють реплікацію вірусної ДНК (Е1,

E2), транскрипцію вірусної РНК (E2), реорганізацію цитоскелету (E4) і клітинну трансформацію (E5, E6, E7), тоді як пізні білки (L1, L2) є структурними компонентами вірусний капсид. Експресія вірусних білків жорстко регулюється і пов'язана з диференціацією інфікованих епітеліальних клітин. E2 є основним регулятором, який регулює експресію всіх інших вірусних генів і, зокрема, бере участь у придушенні E6 і E7. За трансформацію відповідають вірусні онкогени E6 і E7. Під час прогресування геном ВПЛ інтегрується в хромосомну ДНК господаря, що призводить до руйнування вірусного гена E2 і неможливості експресії пізніх генів, пов'язаних із захворюванням високого ступеня. Оскільки E2 є транскрипційним репресором E6 і E7, втрата E2 призводить до активації генів E6 і E7. Підвищена експресія білків E6 і E7 призводить до порушення регуляції клітинного циклу та призводить до геномної нестабільності, тим самим сприяючи прогресуванню раку шийки матки, асоційованого з ВПЛ [176].

Досконале знання цих концепцій вірусології ВПЛ є важливим для раціональної розробки вакцин проти ВПЛ. Вакцинація може бути реалізована у вигляді профілактичних вакцин, які генерують нейтралізуючі антитіла для блокування вірусної інфекції ВПЛ, або у формі терапевтичних вакцин, які усувають інфекцію шляхом індукції вірус-специфічної Т-клітинної відповіді. Сучасні стратегії розробки безпечних і ефективних профілактичних вакцин базуються на індукції нейтралізуючих антитіл проти головних і мінорних капсидних білків L1 і L2 вірусу папіломи людини.

Експресія рекомбінантного L1 у клітинах ссавців, комах, дріжджів і навіть бактеріальних клітин генерує вірусоподібні частинки, які морфологічно та імунологічно подібні до природних віріонів. Дослідження на різних моделях тварин показали, що ці вірусоподібні частинки L1 індукують високі титри нейтралізуючих сироваткових антитіл, зокрема імуноглобуліну G (IgG), і захищають від зараження шкірним або слизовим папіломавірусом. Крім того, було продемонстровано, що вірусоподібні частинки L1 є імуногенними та

захисними, і цей захист опосередковується L1-специфічними нейтралізуючими антитілами [103].

Були проведені клінічні випробування з використанням вірусоподібних частинок ВПЛ L1, які продемонстрували, що вакцинація вказаними антигенами, отриманими з використанням бакуловірусу, добре переноситься та має високу імуногенність [37].

Інтерлейкіни (ІЛ) – потужні та багатофункціональні чинники міжклітинної взаємодії, що є залученими до всіх фізіологічних та патологічних процесів в організмі. Запальна реакція є неможливою без участі цих месенджерів, частина з яких має прозапальну спрямованість, частина – протизапальну. Так, ІЛ – 6 прозапальний маркер, що відповідає за диференціацію В-лімфоцитів, регулює синтез білків гострої фази запалення, гематогенез та кістковий метаболізм. Враховуючи запальний процес в якості того чинника, що виступає в якості невірусного чинника канцерогенезу, було припущено, що концентрація цього месенджера також буде зростати на тлі цервікального раку. Такі дані було отримано King L. et al. (2016), а також вони показали можливість супресивного ефекту на цервікальний рак чистої культури макрофагів з відсутнім геном синтезу ІЛ -6. Naik S. et al (2016) показали підвищену серкрецію ІЛ – 6 в клітинах біоптатів цервікального епітелію з злоякісними та передраковими змінами. Вплив ІЛ -6 на прогресування канцерогенезу Fisher D. et al (2014) пояснили здатністю цитокіна пригнічувати апоптоз, що є подібним до механізму дії самого ВПЛ.

E. Balode et al. (2018) вивчали експресію ІЛ-6 та ІЛ-10 на різних стадіях ЦІН клітинами цервікального епітелію. Було показано, що зі збільшенням стадії канцерогенезу зростає здатність тканини продукувати прозапальний ІЛ-6 та зменшується експресія ІЛ-10. Постійне зростання утворення ІЛ-6 призводить до стійкої стимуляції інших ІЛ прозапальної дії – ІЛ-8, ІЛ-1. Саме клітини ендотелію судин цервікального каналу продукують найбільшу кількість прозапальних ІЛ, що підкреслює роль судинного чинника в канцерогенезі [41].

ІЛ – 8 – інший потужний цитокін прозапальної дії, що бере участь у активації нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів, а також є чинником ангиогенезу. В нормальних умовах кількість ІЛ-8, секретованого клітинами, є дуже низькою, головними індукторами його утворення є ІЛ-1, фактор некрозу пухлини, продукти бактеріального та вірусного походження, а також клітинний стрес [77]. Продемонстровано зростання секреції цього фактору і злоякісними клітинами [98], а саме – мелоною, клітинами раку грудної залози, оваріального та панкреатичного раку [165]. Цікавим є той факт, що вміст ІЛ -8 є значно вищим навколо злоякісного новоутворення, ніж в системному кровоплинні [74]. Це дозволяє розглядати ІЛ не лише як маркер злоякісної трансформації, але і як його учасника, за рахунок стимуляції ангиогенезу, проліферації та метастазування. Деякі високоонкогенні штами ВПЛ мають здатність підвищувати вміст ІЛ, проте цієї властивості зовсім не виявлено у низькоонкогенних штамів [168]. Крім ІЛ -8, ці штами стимулюють утворення різних видів металопротеїназ, що також виступають потужними локальними прозапальними чинниками.

D.Osiagwu et al (2023) порівнювали вміст ІЛ -8 та ІЛ -10 в матеріалі, що його набирали для проведення тест рідинної цитології і жінок з різним результатом цього дослідження. Автори показали, що вміст прозапального ІЛ-8 зростає відповідно до поширеності атипичних змін цервікального епітелію - від 88,39 pg/ml у жінок з NILM до 107,87 pg/ml у пацієнток з LSIL та 114,80 в зразках з виявленим HSIL.

B. Tavares-Murta et al. (2008) показали, що видалення патологічно зміненої тканини шийки матки призводить до нормалізації вмісту ІЛ – 8 в цервікальному слизі.

Z.Vahedpour et al.(2021) дослідили вміст обох прозапальних чинників (ІЛ – 6 та ІЛ-8) в якості прогностичного чинника канцерогенезу, показавши їх більш високу їх концентрацію у жінок з більш вираженими атипичними змінами цервікального епітелію. Автори навіть запропонували долучити визначення активності обох цитокінів як додаток до цитологічного дослідження в рамках

цервікального скринінгу. Вони також підкреслили, що виявлені ними зміни не залежали від віку жінки.

Про роль локального імунітету в прогресуванні злоякісних змін епітелію свідчать дослідження, присвячені вивченню ефективності інтрацервікального введення інтерферону α , що призвело не лише до зменшення місцевої концентрації прозапальних ІЛ, але і до зменшення активності ВПЛ [4].

E.Balode et al (2017) вивчали динаміку вмісту як прозапальних, так і протизапальних ІЛ в біоптатах цервікального епітелію відповідно до прогресування тяжкості цервікальних змін. Стосовно ІЛ-6 було показано зростання його вмісту відповідно до збільшення тяжкості гістологічного ураження, аналогічну тенденцію було виявлено і для ІЛ-1. Експресія чинників зростала як власне в сквамозних клітинах, так і в стромі та навколишніх мікросудинах. Зокрема, цим пояснюють здатність обох прозапальних цитокінів активувати Т-клітини 17 типу, що є основним патогенетичним механізмом прогресування інфікування ВПЛ в цервікальні ураження.

Дещо інакшу закономірність було виявлено для ІЛ-8. Експресія цього цитокіну в сквамозних клітинах зменшувалась від CIN 2 до CIN 3, проте зростала в стромі та в навколишніх мікросудинах, тобто в процесі поглиблення атипії клітини плоского епітелію втрачали здатність до синтезу ІЛ-8 [16]. Поясненням такому може бути саме роль ІЛ – 8 в якості фактору ангиогенезу – існує пряма залежність між прогресуванням клітинної ішемії та зростанням експресії ІЛ-8.

A.Vidal et al (2015) вивчали вміст ІЛ-17, ІЛ-15 та макрофагального колоніестимулюючого фактору в зразках епітелію з РЦУ залежно від типу вірусу. Зростання ІЛ -17 було властиве тканинам, інфікованим 16 та 18 типом ВПЛ, а ІЛ-15 та макрофагального колоніестимулюючого фактору – в тканинах, інфікованих іншими онкогенними штамами ВПЛ. Автори роблять висновок про властивість різних штамів ВПЛ стимулювати різні ланки імунної відповіді. Важливо також відмітити, що локальна концентрація ІЛ не корелює

з сироватковою концентрацією, що підкреслює важливість місцевої імунної відповіді [66].

Поширеність та швидке прогресування цервікального раку ставить на перше місце можливість скринінгу.

2023 року Zhao X et al оприлюднили результати порівняння економічної цінності традиційного котестування та самотестування, яке рекомендують жінкам в Китаї. Самотестування, за їх даними, в 10 разів зменшує вартість цервікального скринінгу, проте подальшого вивчення вимагає порівняння їх ефективності.

Тактика ведення РЦУ залежить від їх тяжкості, віку пацієнтки, наявності супутніх чинників ризику. Іншими словами, підхід до вибору лікування залежить від оціненого ризику канцерогенезу. Так, жінки молодші 25 років мають менший ризик трансформації CIN в карциному. За даними дослідження V.Benard et al.(2012) ризик цервікального канцерогенезу у жінок старше 25 років складає 21%, молодших 25 років – лише 1%.

CIN 1 має менший ризик малігнізації та більшу ймовірність спонтанного регресу. З 686 жінок з CIN 1 через 6 місяців негативний результат мали 49%, з них через 12 місяців 80% продовжували мати нормальну цитологічну картину. Натомість з жінок, що через 6 місяців зберігали цитологічну картину CIN, через 12 місяців 50% мали негативний результат [17].

Для CIN 2 показано, що протягом 24 місяців спонтанний регрес спостерігають в 50% випадків, персистенцію в 32%, а в 18% - прогресування в CIN або карциному. Ризик прогресування є залежним від часу – від 5% в 3 місяці від початку спостереження до 24% через 36 місяців. На частоту прогресування сильно впливає інфікування ВПЛ [149]. CIN3 мають властивість до регресу протягом року лише від 32 до 47%, а прогресування до карциноми в 12-40% [94].

Таким чином, жінкам віком старшим 25 років з гістологічним заключенням CIN 1, що включає цитологічні результати ASC-US та LSIL,

рекомендованим є спостереження. За даними D.Egemen et al (2020), цитологічний результат LSIL в комбінації з позитивним результатом ВПЛ протягом 1 року спостереження має ризик малігнізації 0,7% та протягом 5 років – 2,3%. Для цитологічного результату ASC-US в комбінації з позитивним тестом ВПЛ – 0,5% та 2,6% випадків карциноми шийки матки протягом 1 та 5 років спостереження. На особливу увагу заслуговує доцільність та безпечність тактики спостереження у жінок з NILM з позитивним результатом ВПЛ –тестування. За даними R.Perkins et al.(2020), протягом року спостереження ризик канцерогенезу у таких пацієнток складає 0,7%, протягом 5 років – 2,8%. Виключення у випадку вибору тактики спостереження у разі CIN 1 складають жінки з історією тяжких цервікальних уражень. Попри цитологічне дослідження ризик канцерогенезу у них протягом року складає 3,9%, протягом 5 років – 6,5% [3].

За даними C.Atiken et al. (2019) попри описані рекомендації, 25% жінок з CIN 1 в Нідерландах отримують лікування, а близько 15% жінок з CIN 3 – не отримують.

У випадку HSIL для вибору подальшої тактики необхідним є гістологічне підтвердження. Якщо на гістологічному рівні отримано відповідь CIN 2, що має тенденцію до регресу в близько половині випадків, у пацієнток, молодших 25 років, рекомендованою тактикою є спостереження, але лікувальну тактику також можна розглянути [3]. Спостереження в даному випадку має передбачати цитологічне дослідження у поєднанні з кольпоскопією через 6 та 12 місяців, у разі погіршення цитологічного заключення – тактику переглядають в бік лікування. У жінок старше 25 років рекомендованою тактикою є вибір лікування, спостереження можна розглянути лише у жінок, що мають упередження щодо хірургічного лікування через загрозу виношування майбутньої вагітності.

У разі гістологічного результату CIN3 спостереження є неприйнятним, а лікуванням наполегливо рекомендованим.

Єдиним сучасним методом лікування інтраепітеліальної цервікальної неоплазії є видалення патологічно зміненого епітелію. Методи лікування принципово поділяють на ексцизійні та деструктивні, кожна з груп має свої переваги та технічні реалізації виконання. Більшість дослідників погоджуються з думкою про перевагу ексцизійних методів, в основі яких лежить видалення ураженої тканини з можливістю гістологічного дослідження матеріалу. Це дозволяє більш точно встановити тяжкість неоплазії та обчислити поширеність її. До ексцизійних методів належить, зокрема, конізація холодним ножем, що є найбільш давнім зі способів лікування. Метод має однакоvu ефективність при порівнянні з іншими ексцизійними методами щодо видалення патологічно зміненої тканини, але супроводжується необхідністю гемостатичних швів, ризиком первинної та вторинної кровотечі, цервікального стенозу та цервікальної недостатності [80].

Електрокоагуляційні методи лікування шийки матки нині є одним з найбільш популярних методів, що супроводжується меншим ризиком цервікального стенозу [24]. Їх поділяють залежно від форми ексцизійного інструменту – прямим дротом чи петлею. Петльова конізація шийки матки має в основі діатермокоагуляцію спеціальною петлею [120], супроводжується меншим ризиком кровотечі та меншою травматизацією тканини шийки матки. Методам віддають перевагу у разі внутрішньоцервікальної локалізації процесу. При порівнянні двох методів не виявлено відмінностей в ефективності щодо повного видалення ураження, рецидиву CIN, але при застосуванні петльового методу зафіксовано меншу середню тривалість втручання та менший ризик кровотечі.

2017 року S.El-Nashar et al. проаналізували 29 досліджень, які порівнювали ексцизію холодним ножем з петльовою коагуляцією у жінок з незадовільними результатами кольпоскопії. Ефективність обох методів стосовно рецидиву CIN та незадовільної післяопераційної кольпоскопічної картини. Втім менша крововтрата, менша тривалість втручання та

перебування в стаціонарі дозволяють віддавати перевагу пет льовій електрокоагуляції.

Нарешті, гістеректомія також належить до ексцизійних методів, але не є рекомендованою для лікування ізольованої ЦІН [120].

Деструктивні методи засновано на руйнуванні зміненої тканини. Недоліком цієї групи методів є відсутність можливості гістологічного дослідження видаленого матеріалу. Методи застосовують, коли глибина ураження поширюється в цервікальний канал не більше, ніж на 5 мм. Одним з таких методів є кріодеструкція, що передбачає вплив на патологічну змінену тканину температурою -20°C , що призводить до кристалізації внутрішньоклітинної рідини, розриву мембрани та загибелі клітини. В ранніх дослідженнях методу його ефективність щодо повного усунення CIN було оцінено в межах 77-93%. Втім, подальші дослідження показали, що метод є більш ефективним для лікування легких ступенів ураження епітелію, але не тяжких. 2008 року Nene B et al. показали, що в Індії ймовірність рецидиву CIN 3 після кріодеструкції з причини неоплазії тяжкого ступеню склала 83%.

N.Santanesso et al.(2016) в системному мета-аналізі порівнювали ефективність кріодеструкції та ексцизійних методів при CIN 2-3 щодо ризику рецидиву протягом 12 місяців. Частота рецидивування після застосування кріодеструкції та петльової електрокоагуляції склала 5,9%, при застосуванні методу «холодного ножа» - 1,4%.

Ексцизійні методи супроводжуються більш вираженим больовим синдромом та більш тривалими вагінальними виділеннями, ніж деструктивні [148].

Після першого року після лікування CIN рівень інвазивних захворювань залишався приблизно 56 на 100 000 жінок-років принаймні до 20 років після лікування. Цей показник приблизно в 2,8 рази перевищує очікуваний. Навпаки, ризик CIN після лікування поступово знижувався з часом приблизно до 190 на 100 000 жінок на 10-му році. Хоча частота CIN після лікування падає з часом, частота інвазивних захворювань залишається статичною. Здається

ймовірним, що це пов'язано зі зменшенням дотримання режиму подальшого спостереження. Жінок слід заохочувати щорічно здавати мазки щонайменше протягом 10 років після лікування, оскільки це може дати їм найкращі шанси виявити рецидив на стадії, яка піддається лікуванню [127].

Останніми роками з'являються повідомлення про альтернативний хірургічному метод лікування РЦУ. Таким є уміквідом – модулятор місцевого імунітету, агоніст TOLL-рецепторів 7 типу, що посилює утворення інтерферону α та активує дендритні клітини [139]. Перевагою методу є можливість самостійного застосування (вагінальне введення спеціальним аплікатором тричі на тиждень протягом 8 тижнів), недоліком – саме така значна тривалість лікування. 2022 року було опубліковано результати багатоцентрового нерандомізованого клінічного дослідження в Нідерландах, що охопило 125 жінок з CIN 2-3. Частина жінок за їх бажанням отримували лікування уміквомідом, частина – петльову коагуляцію. Ефективність оцінювали за отриманням нормального цитологічного результату через 20 місяців після початку лікування, а також за частотою елімінації ВПЛ. Застосування місцевого імуномодулятора продемонструвало 60% ефективності (хірургічне лікування – 95%). Попри таку відмінність в ефективності, автори дослідження рекомендують такий варіант терапії жінкам, що через репродуктивні плани мають упередження щодо хірургічного лікування. Цікавим є той факт, що терапія місцевим імуномодулятором в 69% випадків супроводжується елімінацією ВПЛ через 20 місяців, для хірургічного лікування – 67%. Серед побічних ефектів автори відмічають головний біль, слабкість, міалгію, печіння та біль в піхві.

K.Simmis et al. (2019) на підставі даних статистичних тенденцій поширеності цервікального раку в світі розробили динамічну багатокогортну модель цієї поширеності на 2020-2069 роки [132]. В основу розрахунку покладено 4 заходи, які ВООЗ визнала провідними для покращення епідеміології цервікального раку – масова вакцинація проти ВПЛ, скринінг та лікування передракових станів, раннє виявлення та лікування

преінвазивного раку та паліативна терапія інвазивного цервікального раку (63). За підрахунками авторів, за актуальної ситуації з профілактики та діагностики протягом ближніх 50 років в світі буде діагностовано 44,4 мільйони випадків цервікального раку, з них дві третини – в країнах з низьким та середнім рівнем соціально-економічного розвитку. Досягнення рівня поширеності вакцинації 80% дозволить попередити 6-7 мільйонів випадків раку за 50 років. Досягнення рівня цервікального скринінгу у вигляді проведеного двічі за життя в 35 та 45 років котесту (PAPP – тест та тест на ВПЛ) в 70% жіночого населення дозволить попередити 12-13 млн випадків протягом наступних 50 років. Поєднання цих двох заходів дозволить до 2045-2049 року зменшити кількість випадків раку шийки матки до 6 на 100 000 населення в країнах з дуже високим рівнем розвитку. В країнах з високим рівнем економічного розвитку таку частоту буде досягнуто в 2055-2059 роках, з середнім рівнем розвитку – в 2065 – 2069 роках, з низьким рівнем розвитку – в 2085-2089 роках. До 2059 року в країнах з дуже високим рівнем соціально-економічного розвитку буде досягнуто частоту цервікального раку менше 4 на 100 тис населення. В країнах з високим рівнем розвитку такого рівня буде досягнуто до 2065-2069 років, з середнім – в 2070-2079 роках, з низьким – в 2090-2100 роках. За цими розрахунками, навіть наступного сторіччя досягнути меншої частоти цервікального раку переліченими заходами не є можливим. Менші темпи поширення вакцинації та цервікального скринінгу зменшать кількість попереджених випадків.

Y.Li et al. в жовтні 2023 року оприлюднили результати дослідження структури інфікування ВПЛ у мешканок Тайваню за період 2010-2020 роки, враховуючи, що масову імунізацію дівчат до початку статевого життя в цій країні було запроваджено в 2007 році. Показано, що на тлі масової імунізації частота інфікування ВПЛ залишається високою – 42,0 в даному дослідженні. Домінують 12 типів високоонкогенних типів, але в 70% випадків інфікувань виявлено 52, 58 та 16 типи. Автори відзначають, що для 31,33, 39 та 51 типів вірусу виявлено зростання поширеності за цей період, особливо звертають на

себе увагу 31 та 33 типи, вакцинація проти яких входить до 8-валентної вакцини. Найбільш поширеним є інфікування в групах жінок найбільшої статевої активності – від 30 до 50 років. Автори дослідження наполягають, що про істинну ефективність вакцинації можуть свідчити лише результати оцінки динаміки частоти цервікального раку та РЦУ, які ще попереду [86].

Введення вакцини проти (ВПЛ) зробило революцію в профілактиці раку шийки матки [128]. Вакцини проти ВПЛ дуже ефективні в профілактиці ВПЛ-інфекції та захворювань, пов'язаних з ВПЛ-інфекцією, якщо їх вводити дівчатам і хлопчикам у препубертатному віці, але не усувають і не зменшують персистенцію вірусу у вже інфікованих жінок [115].

Економічна ефективність вакцинації проти ВПЛ істотно знижується після досягнення 26 років [99]. Жінок, які проходять місцеве хірургічне лікування CIN, було визначено як цільову популяцію високого ризику, проведення ад'ювантної вакцинації в якій може підвищити ефективність [70]. Жінки, у яких розвивається інтраепітеліальне ураження високого ступеня, особливо чутливі до інфікування ВПЛ і можуть швидко захворіти повторно після місцевого хірургічного лікування [127]. Ці жінки мають підвищений ризик рецидиву ЦІН та інших злоякісних новоутворень, пов'язаних з інфекцією ВПЛ [68], так само як і зростання ризику повторних оперативних втручань [13]. С.Нарго et al (2001) показали, що вакцина від ВПЛ є значно більш імуногенною, ніж сама інфекція. Природний імунітет від індукованих антитіл, з часом слабшає та саме вакцинація забезпечує захист від повторного зараження або реактивації в осіб, які є серопозитивними щодо ВПЛ [91]. Вакцина може мати сприятливий ефект проти нових інфекцій і повторних інфекцій від того самого субтипу ВПЛ незабаром після лікування, хоча менш імовірно, що цей ефект сприяє виведенню існуючої інфекції в ізоляції. Незрозуміло, чи може вакцина посилити ефект місцевого хірургічного лікування та сприяти виведенню вірусу.

Докази ефективності вакцинації проти ВПЛ під час конізаційних процедур є суперечливими. Hildsheim A. et al (2016) на підставі мета-аналізу

рандомізованих контрольованих досліджень надав непрямі докази зменшення частоти рецидивів CIN високого ступеня в осіб, які були вакциновані та згодом потребували конізації, порівняно з тими, хто був вакцинований плацебо. Дослідження SPERANZA project виявило зниження частоти рецидивів високого ступеня CIN після конізації шийки матки до 80% у жінок, які були вакциновані під час лікування. Таку ефективність спостерігали протягом 4 років від втручання. Автори проекту рекомендують вакцинацію саме як ад'ювантну складову до оперативного лікування. Обмеженням дослідження є його обсерваційний характер (воно охопило 536 пацієток, що отримували лікування в межах однієї клініки) [46].

Karimi-Zarchi M et al (2020) проаналізували частоту повторення РЦУ після конізації спільно з вакцинацією та без неї. У дослідженні взяли участь 242 пацієтки, в групі вакцинації частота повторення аномальних заключень рідинної цитології склала 40%, в групі без вакцинації – 75%. Автори на підставі отриманих даних обчислили ефективність вакцинації проти ВПЛ в 58,7% [69].

Sand F.et al.(2020) досліджували ризик повторення CIN 2 та більше після конізації у поєднанні з вакцинацією та без. Дослідження було рандомізованим та плацебо-контрольованим, проведеним на базі Данського національного канцер-реєстру. Вакцинацію всім пацієткам було виконано в інтервалі 3 місяці до оперативного втручання – 1 рік після нього. Зниження ризику РЦУ після конізації шийки матки на тлі супутньої вакцинації не мало статистичної віргідності [125].

Таким чином, особливості імунних реакцій, що супроводжують інфікування ВПЛ та РЦУ сприяють їх впливу на реалізацію репродуктивної функції, що має стати предметом більш глибоких досліджень для розширення уявлень про патогенез обох станів.

1.3 Роль ранніх цервікальних уражень у патогенезі неплідності та невиношування вагітності.

Попри поширеність обох станів – РЦУ та неплідності, взаємні їх впливи вивчено погано.

В питанні впливу патології шийки матки на настання та прогресування вагітності слід розділити 2 напрямки - безпосередній вплив змін епітелію, що стосуються імунних реакцій та наслідки різноманітних механічних методів лікування, які порушують функцію сполучної тканини цервікального каналу. Якщо розглядати першу частину проблеми, то варто розглянути вплив на локальний імунітет основних інфекційних збудників, залучених до патогенезу цервікальної патології.

М.Kacarovsky et al (2023) вивчали ризик інтраамніотичних інфекційних ускладнень у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок, що мають в анамнезі вказівку на ексцизію шийки матки у зв'язку з неоплазією цервікального епітелію. Шляхом мікробіологічного дослідження зразків амніотичної рідини, авторами показано зростання частоти інтраамніотичної інфекції (25% при 12% у жінок з передчасним розривом плодових оболонок без попередніх втручань на шийці матки), мікробної амніотичної інвазії без ознак запального процесу (25% проти 11%). Клінічно було показано зростання ризику раннього неонатального сепсису (8% та 3% відповідно), а також підвищення ризиків всіх перелічених ускладнень зі збільшенням довжини залученої до втручання частини шийки матки.

Spracklen C et al. (2013) проаналізували особливості настання вагітності у жінок з ранніми змінами цервікального епітелію залежно від застосованого методу лікування. У жінок, що зазнали хірургічного лікування, час до настання вагітності є довшим, ніж у жінок, що отримували протизапальну локальну терапію, а ймовірність ненастання вагітності протягом 12 місяців зростає вдвічі.

М.Jakobson et al.(2019) досліджували вплив різних лікувальних процедур на ймовірність застосування ДРТ в подальшому. Для цього досліджено настання вагітності та анамнез у 822 тисяч породіль в Фінляндії.

Ризик необхідності ДРТ для реалізації репродуктивної функції не зростає після застосування лазерної коагуляції та аблятивних методів, у жінок після застосування інших ексцизійних методів відмічено зростання частоти ДРТ (відносний ризик 1,87). В тому ж дослідженні показано зростання ризику передчасних пологів (ПП) після всі втручань, що їх застосовують для лікування РЦУ - відносний ризик 3,42, навіть з урахуванням віку та паритету. L.Wise et al.(2019) досліджували вплив лікувальних процедур на шийці матки на успішність ДРТ. Проаналізувавши базу випадків ДРТ в північній Америці протягом 2013-2019 років, автори обчислили відносний ризик невдалої імплантації після лікувальних процедур на шийці матки як 1,0, тобто негативного впливу не виявлено.

Водночас, N.Santesso et al (2016) в системному мета-аналізі не виявили відмінностей в ризику передчасних пологів у жінок після кріодеструкції та конізації «холодним ножем», відтак частота передчасного розродження була вищою, ніж в популяції.

H.Nishio et al. (2019) вивчали акушерські наслідки радикальної трахелектомії з приводу неінвазивної карциноми матки у 25 жінок віком 25-40 років. 18 з них не мали спонтанного настання вагітності, у 17 вагітність настала за допомогою ДРТ, у 1 засновано штучну інсемінацію. з 31 вагітності, зареєстрованої у цих 25 жінок, 3 завершилися мимовільним викиднем в першому триместрі, 1 - в другому триместрі. 31 вагітність завершилась шляхом кесарського розтину, 4 - передчасними в другому триместрі, 2 - в 29-31 тижнів, 11 - в 32-37 тижнів і лише 4 - в терміні доношеної вагітності.

M.Kyrgiou et al.(2022) досліджували вплив основного методу лікування РЦУ – петльової електроконізації шийки матки – на перебіг подальшої вагітності. Вони показали вірогідне зростання ризику передчасних пологів, яке збільшується відповідно до збільшення глибини виконаної конізації.

M.Arbyn et al (2008) проаналізували дослідження інтервалу 1960 – 2007 років, присвячені вивченню впливу різних методів лікування на перинатальні результати. 19 проспективних досліджень було включено до цього мета-

аналізу. Конізація холодним ножом було асоційовано з підвищеним ризиком перинатальної смертності (відносний ризик 2,87), ранніх передчасних пологів (2,78), екстремально передчасних пологів (5,31), ваги при народженні менше 2 кг (2,86). Лазерна конізація мала менший вплив на перинатальні наслідки – збільшення ризику народження дітей з вагою менше 1500 г. Лазерна петльова ексцизія, абляція з кріотерапією не мала зв'язку з погіршенням перинатальних наслідків.

Athanasίου A. et al. (2022) провели мета-аналіз 71 дослідження, присвячених порівнянню ефективності різних методів лікування та їх безпеки щодо ризику спонтанного передчасного розродження. Аналіз охопив майже 20 тис учасниць. Результати показали, що ризик передчасних пологів у разі застосування петльової ексцизія зони трансформації є більшим при порівнянні з лазерною конізацією (відносний ризик 0,59) та конізацією «холодним ножом» (відносний ризик 0,63), натомість є меншим при порівнянні з лазерною абляцією (відносний ризик 1,69) та кріотерапією (відносний ризик 1,84). Порівняно з групою кольпоскопії без лікування ризик передчасних пологів був підвищений для всіх методів ексцизії (коагуляція «холодним ножом» - 2,27, лазерна конізація – 1,77 та петльова ексцизія зони трансформації – 1,37). Для абляційних методів ризик передчасних пологів не зростав при порівнянні з відсутністю лікування (лазерна абляція – відносний ризик 1,05, кріодеструкція – 0,68 та холодова коагуляція – 0,67).

Більш радикальні методи висічення зменшують ризик неефективності лікування, але збільшують ризик подальших передчасних пологів. Хоча існує невизначеність, абляційне лікування, ймовірно, не підвищує ризик передчасних пологів, але пов'язане з вищою частотою невдач, ніж методи ексцизійного лікування. Вибір лікування повинен залежати від віку жінки, розміру та локалізації ураження, а також майбутнього планування сім'ї [13].

Розглядаючи вірус папіломи людини (ВПЛ) як провідний чинник цервікального ураження та його багатогранний вплив на імунну систему, не можна виключити його роль в порушеннях репродуктивної функції. Так,

T.Suoho et al.(2015) провели аналіз присвячених цьому досліджень. Зокрема, було показано, що серед жінок з спонтанним абортom частота виявлення ДНК ВПЛ в цервікальному епітелії була вдвічі більшою, ніж серед здорових невагітних жінок. В літературі мало даних про особливості виношування вагітності на тлі ЦІН. Трохи більше публікацій присвячено гестаційним ускладненням після перенесених втручань на шийці матки (ШМ). Так, J.Teoh et al (2022) вивчали ризик передчасних пологів (ПП) у жінок, що виношували вагітність після конізації ШМ з приводу аденокарциноми *in situ*. Закономірним вони виявили вкорочення ШМ меншим 16 мм та показали високу ефективність застосування акушерського пеларію для попередження ПП у таких жінок.

N.Arshad et al (2023) проаналізували 60 досліджень, присвячених взаємному впливу патології шийки матки та неплідності. Механізмами, що порушують фертильність, автори назвали порушення взаємодії цервікального слизу зі спермою, механічна дилатація або стеноз шийки матки, вразливість тканини шийки матки до інфікування.

Враховуючи вищезначені впливи інфекційного процесу, спричиненого ВПЛ, на стан цервікального епітелію, необхідно врахувати значення цих змін для реалізації фертильної функції. Так, особливе значення мають кислотність вагінального вмісту та характеристики цервікального слизу – два середовища, які забезпечують підтримку фертильності сперми [108]. Оптимальним рН вагінального вмісту вважають значення від 7,0 до 8,5, а критичним з точки зору редукції життєздатності сперматозоїдів – значення рН менше 6,0 (116). Лужне середовище сперми виступає тимчасовим захистом, а зменшення об'єму її або зростання кислої реакції самого еякуляту може негативно впливати на фертильність саме за рахунок зменшення буферних властивостей проти кислої реакції вагінального секрету [16].

Останні дані свідчать про те, що ВПЛ може порушувати чоловічу фертильність зокрема, а саме – шляхом зниження рухливості сперматозоїдів, негативно впливати на результати природної вагітності або ДРТ. Foresta C et al. (2015) показали, що поширеність виявлення ДНК ВПЛ в спермі коливається

від 2 до 31% серед чоловіків із загальної популяції та від 10 до 35,7% для чоловіків, що мають непліддя нез'ясованого генезу. Наявність ВПЛ у спермі пов'язана з порушенням рухливості сперматозоїдів і наявністю антиспермальних антитіл. Молекулярні механізми, що лежать в основі порушення апарату рухливості сперматозоїдів, потребують подальших оцінок. Більшу увагу слід приділяти оцінці інфікування сперми ВПЛ, особливо у чоловіків, які планують цикл ДРТ або зберігання сперми. Було б корисно рекомендувати тест на ВПЛ та флуоресцентний *in situ* гібридаційний аналіз на ВПЛ у спермі цих пацієнтів як під час першого візиту госпіталізації, щоб визначити можливу присутність і локалізацію інфекції сперми, так і через 6 місяців, щоб оцінити можливе очищення від вірусу на нормальні параметри сперми [45].

Наявність ВПЛ у сперматозоїдах корелює з кумулятивним зниженням показників природної та асистованої вагітності та збільшенням рівня абортів. Так, Garolla A et al (2016) показали, що частота мимовільного переривання вагітності, яка настала за участю ДРТ, сягає 62,5% в групі пар, де чоловіки мали ознаки ВПЛ-інфікування сперми, та лише 16,7% в групі, де сперма чоловіків не була інфікованою.

Інфекція з невибірковим генотипом ВПЛ підвищує ризик спонтанного абортів, а інфекція ВПЛ є фактором ризику спонтанних передчасних пологів. Проте недостатньо доказів, які б вказували на зв'язок між ВПЛ-інфекцією та частотою вагітності або спонтанних абортів саме при вагітностях, що настали за участі ДРТ [164].

З огляду на запальну реакцію при ураженні ВПЛ, важливо оцінити взаємний вплив цього запалення та порушення фертильності цервікального слизу. Jenabi M. et al.(2022) вивчали вплив концентрації ІЛ-8 на успішність застосування ДРТ та показали, що зростання маркера, як в сироватці, так і в цервікальному слизі супроводжується більшою частотою втрат в циклах.

Таким чином, попри значну поширеність як проблеми неплідності, так і РЦУ, питання її взаємодії та можливого впливу на цю взаємодію залишаються невивченим.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дослідження було проведено на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини протягом 2019-2023 років. Центр є базою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я МОЗ України, дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри.

Дослідження проведено за принципом когортного проспективного.

Враховуючи сформульовану мету, до дослідження включали пацієнток, що звернулись до Центру протягом вказаного періоду з причин ненастання вагітності. Критерієм включення до дослідження була відсутність вагітності в парі за умови регулярного статевого життя без контрацепції протягом 1 року. До дослідження не залучали пари, де чоловік або дружина мали вади розвитку або доведені хромосомні аномалії, декомпенсовану або субкомпенсовану соматичну патологію. Не включали також до груп дослідження жінок, що мали в анамнезі онкологічне захворювання будь-якої локалізації та стадії.

371 жінок, що відповідали окресленим критеріям, було розподілено на 3 групи залежно від виявленої в результаті обстеження провідної причини непліддя.

I групу створили 128 пацієнток з непліддям, асоційованим з ановуляцією, II групу - 122 пацієнтка з трубно-перитонеальним походженням непліддя, III групу –121 жінка, що мали причиною ненастання вагітності чоловічі чинники.

Непліддя, асоційоване з ановуляцією констатували у жінок з двічі поспіль виявленими при ультразвуковій фолікулометрії ановуляторних циклах. Трубно-перитонеальне непліддя визначали на підставі виявленої

одним з методів (діагностична лапароскопія, рентгенологічна або ультразвукова сальпінгографія) непрохідності обох або єдиної маткової труби. До групи чоловічих чинників неплідності включали жінок, що не мали жодного з перелічених жіночих чинників неплідності, партнери яких мали критерії чоловічої неплідності.

Контрольну групу (КГ) утворили 125 жінок репродуктивного віку, що, не маючи скарг, звернулись до Центру для планового профілактичного огляду.

Після першого етапу дослідження (виконання ПАП –тесту методом рідинної цитології) кожену групу пацієнток було розподілено на 2 підгрупи: А – з цитологічним дослідженням NILM, В – AS-CUS, LSIL, HSIL, тобто різні прояви РЦУ. В такий спосіб було утворено підгрупи IA – 100, IB- 28 пацієнток з непліддям, асоційованим з ановуляцією, ІА – 70, ІВ – 52 пацієнтки з трубно-перитонеальним непліддям, ІІА-68, ІІВ- 53 пацієнтки з чоловічим чинником непліддя в парі, ГКА – 88, ГКВ – 37 пацієнток, що звернулись для планового профілактичного обстеження.

У всіх пацієнток підгруп В, що мали РЦУ, а рамках планування допоміжних репродуктивних технологій було проведено комплексну протизапальну терапію з урахуванням збудника, у разі цитологічного дослідження HSIL, або відсутності репродуктивних планів, або супутніх деформацій шийки матки було застосовано один з хірургічних методів лікування.

14 пацієнток підгрупи 1В.1 отримували лише традиційне лікування, у 14 пацієнток підгрупи 1В.2 традиційне лікування було доповнено вакцинацією рекомбінантною вакциною, що містить високоочищені невірусні білки, подібні до вірусних протеїнів L1 оболонки типів ВПЛ 16 та 18. Підгрупу ІІ В за тою ж ознакою було поділено на підгрупи ІІВ.1 – 28 пацієнток, що отримували лише традиційне лікування, та ІІВ.2 – 24 пацієнтки, лікування у яких було доповнено вакцинацією, ІІІ В.1- 27 пацієнток, які отримували традиційне лікування та ІІІ В.2. – лікування доповнено вакцинацією.

Всі включені до дослідження жінки підписували інформовану згоду на участь, де було окреслено потенційну користь та шкоду від дослідження та їх співвідношення.

Схема 2.1

Формування груп дослідження



2.2 Методи дослідження

В першу чергу було проаналізовано віковий розподіл пацієток з різними чинниками неплідності, вивчено частоту жінок віком менше 25 років, від 25 до 34 років, від 35 до 44 та 45 років та старше. Також було проаналізовано сферу діяльності пацієток.

Всім пацієткам було запропоновано заповнити анкету Кеслера – простий та доступний спосіб виявити у опитуваного стан хронічного стресу (додаток 1). Анкета містить 10 тестових питань, варіанти відповіді оцінюють від 1 до 5 балів. Питання передбачають оцінку власного психологічного комфорту протягом останнього місяця. Сумарна оцінка від 10 до 19 балів передбачає відсутність стресу, від 20 до 24 – слабкий рівень стресу, від 25 до 29 – помірний стрес та від 30 до 50 – виражений стрес. Саме за такими критеріями було вивчено розподіл пацієток в групах.

Традиційно у всіх включених до дослідження пацієток було ретельно вивчено анамнез, як соматичний, так і репродуктивний. Для отримання інформації про анамнез застосовано метод анкетування. Спеціально розроблену анкету пропонували пацієткам заповнити при отриманні їх згоди на участь в дослідженні, гарантуючи захист їх особистих даних від оприлюднення. З позицій соматичного анамнезу цікавою була поширеність серцево-судинних захворювань (вроджені та набуті вади серця, міокардит, порушення ритму, гіпертонічна хвороба), захворювань органів дихання (бронхіт, бронхіальна астма, туберкульоз, хронічне обструктивне захворювання легень), нирок (хронічний та перенесений гострий пієлонефрит, гломерулонефрит), а також порушення структури та функції щитовидної залози (вогнищеві та дифузні зміни залози, виявлені при ультразвуковому дослідженні, підвищений рівень ТТГ, прийом препарату тироксину), порушення вуглеводного обміну (цукровий діабет, інсулінорезистентність, метаболічний синдром). В третій декаді ХХІ сторіччя опис соматичного анамнезу є неповним без згадки про перенесений Covid-19

та його тяжкість. В рамках даного дослідження врахування тяжкості перенесеного вірусного захворювання могла свідчити про особливості імунної відповіді пацієнтки, що має значення для перебігу цервікальної патології, асоційованої з ВПЛ.

Проаналізовано індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнток, що звернулись з приводу непліддя з метою оцінити вплив ожиріння та надлишкової ваги тіла, як на порушення фертильності, так і на частоту РЦЕ [131]. Пацієнток розподілено за ІМТ за таким принципом – менше 18,5 – дефіцит маси тіла, 18,5-24,5 – нормальна вага, 25,0-29,9 – надлишкова маса тіла, 30,0-34,9 – ожиріння I ступеню, понад 35,0 – ожиріння II –III ст.

Шляхом опитування досліджено частоту поведінкових чинників та особливостей способу життя у жінок з різними механізмами неплідності. Серед них – паління від 5 до 10 цигарок на день, вживання заміників цигарок, вживання від 1 до 5 та більше порцій алкоголю частіше, ніж один раз на тиждень (порція алкоголю 0,5 л пива, 200 мл сухого вина або 50 мл горілки чи коньяку), вживання наркотичних препаратів, тривалий (більше 2 тижнів) прийом НСПЗП, психотичних препаратів.

Досліджено репродуктивний анамнез пацієнток, зокрема – характер менструальної функції та її становлення. Зокрема, враховано раннє (до 12 років) та пізнє (після 16 років) менархе, вказівку на ювенільні маткові кровотечі, надмірні менструальні кровотечі (тривалістю більше 5 днів та необхідність застосування більше 5 гігієнічних засобів), нерегулярний менструальний цикл (коливання його тривалості більше 2 тижнів). Досліджено метод запобігання вагітності, яким жінки віддавали перевагу в минулому - комбіновані оральні контрацептиви (КОК), сперміциди, бар'єрна та екстренна контрацепція. Вивчено кількість вагітностей та пологів у обстежених жінок- відсутні, 1-3 та більше 3, результат вагітностей – пологи, мимовільне переривання, переривання за медичними показаннями, штучне переривання. Проаналізовано також перебіг попередніх пологів – вагінальні чи шляхом кесарського розтину, передчасні пологи та інфекційні ускладнення

в пологах, а також вже застосовані методи лікування непліддя до етапу включення до дослідження – стимуляція овуляції, інсемінація, ДРТ.

Вивчено структуру гінекологічної захворюваності жінок, включених до дослідження. Проаналізовано поширеність вказівки на виявлення та курс лікування ІПСШ, запальних уражень статевих органів, тазового болю, менструальних розладів, лейоміоми матки, ендометріозу, клінічних проявів гіперандрогенемії, оперативних втручань на органах малого тазу. Окрему увагу приділено частоті раніше виявлених патологічних станів цервікального епітелію, а також вже застосованих методів лікування – лазерної терапії, радіохвильової терапії, кріотерапії.

У всіх пацієток, які звернулись до Центру з питання ненастання вагітності або з метою планового профілактичного огляду, було проведено рутинне гінекологічне обстеження. Обстеження включало огляд зовнішніх статевих органів з метою оцінки правильності їх будови та виявлення гострокінцевих кондилом та інших вогнищевих уражень. При огляді в дзеркалах оцінено характер слизової оболонки, вагінальних виділень (кремоподібні, сироподібні, пінисті, гнійні).

При огляді шийки матки визначають її форму (конічна, циліндрична, неправильна), поверхню шийки матки (виражена ектопія цервікального епітелію, макроскопічні зміни плоского епітелію), форму цервікального каналу (точкоподібна, лінійна, неправильна).

Всім пацієнткам виконано частину цервікального скринінгу методом рідинної цитології. З цією метою за умови фіксації шийки матки вагінальним дзеркалом ватним тампоном прибирали зайвий слиз з поверхні шийки матки, в цервікальний канал вводили спеціальну щіточку таким чином, щоб внутрішня її частина була вся розташованою в цервікальному каналі, а зовнішня частина безпосередньо контактувала з зовнішнім вічком шийки матки. Після такого розташування щіточку прокручували на 180°, видаляли з цервікального каналу, а потім поміщали в спеціальний розчин для фіксації. Зразок зберігали за кімнатної температури не більше 24 годин, після доставки

в лабораторію суміш пропускали через спеціальний клітинний фільтр, отриманий осад розподіляли по склі, отримавши в такий спосіб моношар клітин. В даному клітинному моношарі методом традиційної світлової мікроскопії виявляли клітини з рисами атипії низького або високого ступеню. Задовільним для оцінки визнавали ті зразки, що утворювали шар з не менше ніж 5000 клітин [117].

Критеріями визначення тяжкості інтраепітеліального ураження є аномалії ядра, а саме – його збільшення та плеоморфізм залежно від глибини виявлених змін в товщі епітелію. Цервікальну інтраепітеліальну неоплазію (CIN) 1 (слабку дисплазію) визначали як поширеність клітин з проявами ядерної атипії на третину товщини епітелію від базальної мембрани, а решта дві третини епітелію демонструє нормальне ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Ядерна атипія передбачає збільшення розмірів ядра втричі та більше при порівнянні з іншими клітинами плоского епітелію, гіперхромазія ядра, анізонуклеоз, койлоцитоз, перинуклеарні порожнини, бі- та багатоядерні клітини. CIN 2 (дисплазія помірна) визначається як поширення атипичних клітин на дві третини товщини епітелію від базального шару. Клітини формують синцитіоподібні агрегації з гіперхромованими ядрами, з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, вираженою нерівністю ядерного контуру. CIN 3 (тяжка дисплазія) виявляє понад дві третини епітелію, без ознак цитоплазматичної зрілості, тому відсутня чітка межа з карциномою *in situ* (91).

Враховуючи систему Bethesda, отримані результати також були розподілені на категорії. Цитологічний висновок ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance – атипичні клітини плоского епітелію невизначеного походження) характеризувався збільшеннями розміру ядра в 2,5-3 рази при порівнянні з нормальними плоским епітелієм, з або без нуклеарною гіперхромазією, незначною нерівномірністю контуру ядра та койлоцитозом.

До цитологічного висновку інтраепітеліальне ураження легкого ступеню (light squamous intraepithelial lesion – LSIL) включали ті зразки, що демонстрували ознаки CIN 1 або ознаки активної HPV – інфекції. Висновок про інтраепітеліальне ураження високого ступеню (high squamous intraepithelial lesion – HSIL) включав зміни, властиві для CIN 2 та CIN3.

Заключення NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy – негативний щодо інтраепітеліальної малігнізації) передбачало відсутність всіх перерахованих змін

Рідинну цитологію в даному дослідженні проведено на базі лабораторії «CSD», із застосуванням пакету реактивів Corbett Resaerhes (Австралія).

В даному дослідженні не було виявлено випадків цервікального раку, всіх пацієток було розподілено в межах групи отриманим заключенням рідинної цитології – NILM, ASC-US, LSIL, HSIL.

У всіх пацієток було виконано мікроскопічне вивчення вагінальних виділень. Для цього після забору матеріалу для рідинної цитології цервікальною щіточкою шляхом зішкрібу набирали матеріал, наносили на предметне скло, потім матеріал набирали іншою цервікальною щіточкою з заднього склепіння піхви, також наносили на предметне скло. Обидва зразки висушували за допомогою смужки фільтрувального паперу. На зразок наносили 2-3 краплі карболового розчину генціану фіолетового, витримували протягом 2-3 хвилин, промивали проточною водою, наносили 2-3 краплі розчину Люголя, витримували 2-3 хвилини до почорніння препарату та знов промивали проточною водою. Грам –позитивні мікроорганізми якісно забарвлюються фарбниками цієї групи, а йод міцно фіксує фарбник в клітинній стінці. Після цього зразки знебарвлювали протягом 30-60 секунд 96% розчином етилового спирту, шляхом занурення в нього, до повного припинення відділення фіолетових цівок рідини від препарату. Це призводить до знебарвлення грам-негативних бактерій, стінка яких не формує стійкого комплексу з генціановим фарбником. Далі препарат промивали проточною водою, наносили 2-3 краплі нейтрального червоного для додаткового

збарвлення грам-негативних організмів, промивали поточною водою, висушували смужкою фільтрувального паперу. Цю частину дослідження виконували на базі лабораторії CSD, використовуючи реактиви НВП «ФІЛСІТ – ДІАГНОСТИКА», Україна, Дніпро.

Отримані препарати вивчали методом світлової мікроскопії під збільшенням в 120 разів. При вивченні препарату вивчали кількість таких об'єктів в полі зору – лейкоцити, грам-позитивні палички (морфотип *Lactobacillus*), грам –негативні маленькі палички (морфотип *G.vaginalis* або *Bacteroides*), звивисті грам-негативні палички (морфотип *Mobiluncus*), грам-позитивні та грам-негативні коки, диплококи, «ключеві» клітини, псевдогіфи та бластоспори дріжжеподібного гриба, мікроорганізми, схожі на *Trichomonas vaginalis*, клітини епітелію (поверхневі, проміжні, парабазальні). За розподілом виявлених представників мікрофлори кожен зразок отримував оцінку вагінальних морфотипів за Hey/Ison:

Ступінь 0 - при мікроскопії зразка виявляють виключно епітеліальні клітини, не виявляють морфотипу *Lactobacillus*. Такий висновок вказує на нещодавню антибіотикотерапію

Ступінь 1 (нормальний) – в зразку домінують морфотипи *Lactobacillus*

Ступінь 2 (проміжний) – в зразку виявляють змішану мікрофлору з деякою кількістю лактобацил та морфотипами *Gardnerella* або *Mobiluncus*.

Ступінь 3 (бактеріальний вагіноз) – в зразку домінують морфотипи *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, виявляють ключові клітини.

Ступінь 4 (аеробний вагініт) – в зразку виявляють грам –позитивні та негативні коки, без морфотипу *Lactobacillus* [50].

В групах жінок з різними механізмами непліддя було проаналізовано частоту виявленого кожного ступеню морфотипу, а також розподіл морфотипів залежно від виявлених РЦУ.

Крім того, було проаналізовано розподіл пацієнток по групах залежно від вираженості маркерів запального процесу – кількості лейкоцитів в полі

зору до 10, від 10 до 50 та понад 50, а також злушеного епітелію – поверхневого та парабазального в помірній або значній кількості в полі зору.

ДНК ВПЛ виявляли в зразках, отриманих цервікальною щіточкою шляхом циркулярного провертання його в цервікальному каналі з захопленням матеріалу з перехідної зони та вагінальної частини шийки матки. Щіточку поміщали у буферний розчин для отримання суспензії клітин. Отриманий зразок заморожували для транспортування до температури 2°C, в лабораторних умовах розморожували та піддавали центрифугуванню. В отриманому осаді методом Digne Hybrid Capture визначали ДНК високоонкогенних штамів ВПЛ - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 та 68. Для цього до осаду додавали фактор денатурації ДНК, після її завершення – спеціальний розчин (коктейль) для ідентифікації високоонкогенних штамів. Отриманий зразок розміщували в спеціальні тестові пробірки, піддавали центрифугуванню протягом 30 секунд, денатуровані фрагменти ДНК фіксуються антитілами до відповідних штамів ВПЛ на стінках пробірок. На наступному етапі до суміші додавали додаткові антитіла в комплексі з лужною фосфатазою, що зв'язувались з продуктами попереднього етапу. При відділенні лужної фосфатази від продуктів фіксації, розчин набирає забарвлення, вимірювання інтенсивності якого люмінометром понад нормативне, є ознакою наявності типу ВПЛ. Дану частину дослідження було виконано на реактивах Digne в умовах лабораторії CSD. У всіх групах було проаналізовано частоту виявлення кожного типу ВПЛ, а також було розподілено учасниць групи за кількістю виявлених типів вірусу.

У всіх учасниць дослідження було набрано матеріал для визначення ДНК збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для якісного виявлення ДНК *Chlamidia trach.*, після попередньо описаних маніпуляцій, стерильну цервікальну щіточку провертали 4 рази в цервікальному каналі, занурювали у пробірку зі спеціальним транспортним середовищем (0,2 мл сукроо-сульфатного буферу з рН 7,2, 10% сироватка

телячого плода, 50 мг стрептоміцина, 100 мг ванкоміцина, 10 мг гентаміцину). Пробірки зі зразками та транспортним середовищем заморожували та зберігали за температури - 75°C.

В умовах лабораторії SCD було виконано екстракцію ДНК. Для цього до 200 μ l розмороженого зразка додавали 20 μ l протеази K та буферного розчину та піддавали інкубації при температурі 60°C протягом 20 хвилин. Далі додавали 100 μ l ізопропранололу, отриманий розчин піддавали центрифугуванню на швидкості 8000⁻¹ протягом 60 секунд.

Буферні розчини 1 та 2 об'ємом 500 μ l було додано до мікротуб, потім до них додавали 200 μ l розчину зразка після центрифугування. В першому раунді дослідження екстраговані в такий спосіб зразки ДНК зберігали при температурі - 20°C до проведення ПЛР – тесту. Для його початку в епандорфі змішували 50 μ l буферного розчину ПЛР, 75 μ l MgCl₂, 7 μ l розчину екстрагованої ДНК, 1,75 μ l розчину праймерів та 0,3 μ l ДНК – полімерази. Для другого раунду дослідження співвідношення реактивів було те саме, але додавали 4 μ l ДНК.

На перший раунд пробірки розміщували у термоциклі на 35 циклів – преденатурація при температурі 95°C протягом 3 хвилин, 94°C – протягом 30 с, нормалізація за температури 58°C протягом 40 с, синтез за температури 67°C протягом 40 с. Під час другого раунду тесту вміст пробірок проходив ампліфікацію за температури 95°C протягом 30 хвилин, денатурацію за температури 94°C протягом 30 с, нормалізацію за температури 56°C протягом 40 с, та за температури 67°C протягом 40 с. Цикл також повторювався 35 разів. Завершальним процесом був фінальний синтез за температури 72°C протягом 5 хвилин. Фінальний продукт тесту було електрофорезовано в 2% агарному гелі та піддано аналізу в спеціальному пристрої. Дану частину дослідження було виконано із застосуванням реактивів AccuPrep Genomic DNA (Korean Company Bioneer) на базі лабораторії CSD.

Для ідентифікації ДНК *Trichomonas vaginalis* зразок вагінальних виділень розміщували в 400 μ L преципітаційного буферу, перемішучи

протягом 3-5 с. Отриманий розчин піддавали інкубації протягом 30 с та центрифугуванню на швидкості $13\ 000^{-1}$. Додавали 500 μL фізіологічного розчину Na Cl, знов повторюючи інкубації та центрифугуванню. Отриманий розчин пропускали через фільтр, знов інкубували при кімнатній температурі 3 хвилини та центрифугували для отримання ДНК збудника.

10 μl отриманого розчину поміщали у оброблені парафіном туби, туди ж додавали одну краплю мінеральної олії. Туби завантажували у систему ПЛР, ампліфікували ДНК при таких циклах: $80^{\circ}\text{C} - 10\text{ с}$, $94^{\circ}\text{C} - 1\text{ хв } 30\text{ с}$ (1 цикл), $94^{\circ}\text{C} - 30\text{ с}$, $64^{\circ}\text{C} - 15\text{ с}$ (5 циклів), $94^{\circ}\text{C} - 10\text{ с}$, $64^{\circ}\text{C} - 15\text{ с}$ (45 циклів), $94^{\circ}\text{C} - 5\text{ с}$. Дану частину дослідження було виконано із застосуванням реактивів AccuPrep Genomic DNA (Korean Company Bioneer) на базі лабораторії CSD.

Для ідентифікації ДНК *Mycoplasma genitalium* зразок вагінальних виділень поміщали у буферний розчин для екстракції, отримані зразки зберігали при температурі 4°C . Для реакції ПЛР 1 μl зразку поміщали в 1-2 μl буферного розчину, що містив темплат та 0,1-0,2 праймера відповідного типу *Mycoplasma*. Далі ампліфікацію проводили за таким циклом – ініціація денатурації ДНА за температури 95°C протягом 3 хв, 40 циклів по 5 с при температурі 95°C та по 20 с при температурі 60°C . В режимі реального часу визначали кількість копій ДНК. Дану частину дослідження виконували з застосуванням реактивів Brilliant Master на базі лабораторії CSD. Було визначено частоту виявлення *Mycoplasma genitalis* у жінок кожної групи.

За результатами цієї частини дослідження було проаналізовано частоту виявлення ДНК *Chlamidia trach.*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* в групах обстежених жінок з непліддям та здорових жінок, а також в межах кожної групи залежно від наявності РЦУ. Проаналізовано також розподіл між підгрупами в межах однієї групи залежно від кількості позитивних результатів ПЛР до ДНК збудників, що передаються статевим шляхом – одного, двох чи трьох.

Концентрацію інтерлейкінів – 6 та 8, та СІПЛ в зразку секрету цервікального каналу виконували у всіх жінок, залучених до дослідження. Для цього одночасно з забором матеріалом для проведення тесту рідинної цитології, стерильним тампоном набирали вміст цервікального каналу з зануренням в нього на глибину 2 см на 10 секунд. Після цього тампон занурювали у буферний розчин (1% бичий сироватковий альбумін, буфер з етилен-едіамінететра –ацетовою кислотою, фенілметілсульфонілфлорид та інгібітор трипсину). Після занурення зразка, пробірку з розчином заморожували для зберігання та транспортування. Вміст ІЛ було визначено після розморожування методом імуноферментного аналізу ELISA реактивами Atiscare в умовах лабораторії CSD.

Таким методом було визначено вміст ІЛ – 6 та ІЛ -8, СІПЛ, отримані показники було порівняно між обстеженими групами жінок, а також в межах кожної групи залежно від наявності РЦУ.

Лактоферин в цервікальному слизі визначали методом ІФА (сендвіч-ІФА) за участю гібридних антитіл до дистальних епітопів лактоферину – (mAb2 and mAb3). Зразок отриманий з цервікального каналу розчиняли у спеціальному буферному розчині, до отриманої суміші додавали 0,1 μg mAb2, модель ІФА було використано для аналізу суміші з визначеннями вмісту лактоферину у зразку в $\mu\text{g}/\text{mL}$. Порівняно середній вміст лактоферину в групах пацієток з різним генезом непліддя, а також у жінок в рамках групи залежно від наявності РЦУ.

Пацієтки з РЦУ в рамках підготовки до лікування неплідності отримували лікування патології шийки матки залежно від тяжкості ураження. У всіх жінок з РЦУ було проведено неспецифічне лікування запального процесу в піхві комплексним протизапальним препаратом, що містить 200 мг тернідазолу, 100 мг неоміцину сульфату, 100000 МО ністатіна, 4,7 мг преднізолону натрію метасульфобензоату в разовій дозі.

Жінки, у яких виявили ІПСШ, отримували специфічне лікування, скероване на ерадикацію збудника, що базувалось на клінічній настанові МОЗ

України №2264 від 15.12.2022. (164). Так, при виявленні бактеріального вагінозу (тип 2 при мікроскопії виділень за Хей-Айсон) пацієнткам призначали додатково метронідазол 500 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, лікування проводили одночасно з партнером.

Жінки, у яких виявлено ДНК *Trichomonas vag.* отримували лікування у вигляді додаткового перорального прийому метронідазолу 500 мг двічі на добу протягом 7 днів, лікування проводилось одночасно з партнером (166).

Пацієнткам з виявленим методом ПЛР ДНК *Chlamidia trach.* було призначено доксициклін 100 мг перорально двічі на добу протягом 7 днів одночасно з партнером [5].

У тих пацієток, що у них було виявлено ДНК *Mycoplasma vag.*, до традиційного лікування було додано доксициклін перорально по 100 мг двічі на добу протягом 7 днів з подальшим призначенням азітроміцину 1 г однократно та по 500 протягом 3 днів. Лікування проводили одночасно з партнером.

Жінкам з HSIL або з легшими ступенями цитологічного заключення, але з вираженими рубцевими деформаціями шийки матки, виконували петльову радіохвильову конізацію шийки матки. Втручання виконували під місцевим знеболенням, в умовах денного стаціонару, прибором радіохвильової терапії «Сургітрон» (ELLMAN International, США). Петлевий електрокоагулятор з вольфрамового дрота вводили в цервікальний канал на глибину, достатню для видалення зони трансформації, обертали на 180°C, передаючи йому одночасно струм 3,8-4,0 МГц у високочастотному режимі. Ефект розрізу при застосуванні такого методу досягається радіосигналом, що передається на електрод та спричинює дегідратацію тканин. На відміну від електроконізації такий вплив не спричинює значного некрозу та руйнування тканин. Вибір високочастотного режиму пов'язано з меншою глибиною операційної рани та відсутністю формування згустку.

Пацієнткам підгруп В2 було проведено вакцинацію рекомбінантною вакциною, антигенами в якій виступали невірусного походження білки,

аналогічні структурою до білка L1 ВПЛ типів 16 та 18. Вакцини на основі білка L1, мають як чудовий профіль безпеки, так і клінічну ефективність проти генотипів ВПЛ, з яких вона була отримана. Вакцини на основі вірусоподібних частин ВПЛ 16 L1 індукували титри сироваткових антитіл, які були приблизно в 40 разів вищими, ніж рівень, що спостерігається при природній інфекції, навіть без ад'юванту, і ці антитіла були високонейтралізуючими (171). Високий ступінь ефективності вакцин на основі білка L1 для захисту від персистоючої інфекції та захворювання шийки матки, пов'язаного з інфекцією типу ВПЛ, було показано в численних клінічних дослідженнях [155].

Вакцину в дозі 0,5 мл було введено внутрішньом'язево тричі з інтервалом 1 місяць. Побічних ефектів від вакцинації не спостерігали в жодному випадку, відмов від продовження лікування не було.

Через 12 місяців та 18 місяців від проведеного лікування лікування було проведено повторне обстеження методом рідинної цитології за вище описаною методикою, порівняно частоту різних типів цитологічного заключення в підгрупах залежно від застосованого методу лікування..

Дослідження цервікального вмісту ІЛ, СПЛ та лактоферину у жінок з РЦУ було повторно виконано через 3 та 6 місяців після лікування. Динаміку вказаних показників було порівняно в підгрупах залежно від застосованого методу лікування.

В процесі подальшого спостереження за пацієнтками та їх лікування було проаналізовано частоту настання вагітності, порівняно її між підгрупами з РЦУ з різними застосованими методами лікування.

Після застосування процедури запліднення *in vitro* було оцінено частоту вдалої імплантації, кількість спроб імплантації до отримання результату, втрати вагітності до 12 тижнів.

Під вдалою спробою імплантації розуміли візуалізацію плодового яйця в порожнині матки з ембріоном та серцевим ритмом, пацієток підгруп з різними методами лікування РЦУ було розподілено залежно від констатації вагітності після першої, другої та третьої спроби переносу ембріону.

Під втратою вагітності до 12 тижнів враховували мимовільний викидень та викидень, що не відбувся, пацієнок з різними методами лікування РЦУ було розподілено за кількістю таких випадків.

Статистичну оцінку отриманих результатів було проведено за допомогою критерію Стюдента. Критерій належить до параметричних методів статистичного аналізу та покликаний з'ясувати вірогідну відмінність поширеності частоти явища або середнього значення показника в двох групах.

Розрахунок коефіцієнта для порівняння вмісту ІЛ та лактоферину в цервікальному слизі проводили за формулою 2.1

$$t = \frac{\overline{M}_1 - \overline{M}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}; \quad \text{формула 2.1}$$

де: M_1 та M_2 - середні значення вмісту показника в цервікальному слизі

σ_1 та σ_2 - середнє квадратичне відхилення в межах групи

n_1 та n_2 - кількість пацієнок у групах, що порівнюються.

Для порівняння частоти явища в групах (виявлення певного типу цитологічного дослідження, морфотипу вагінальних виділень, виявлення збудників ПСШ) застосовано формулу 2.2

$$t = \frac{\varphi_1 - \varphi_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}; \quad \text{формула 2.2}$$

де: φ_1 та φ_2 - змінні величини в залежності від процентних значень частоти

n_1 та n_2 - кількість пацієнок в групі.

В даному дослідженні розміри вибірки груп істотно не відрізнялись, тому для порівняння отриманого коефіцієнта t використовували табличне значення

відповідного коефіцієнта p . Його значення менше 0,05 свідчило про статистичну вірогідність відмінностей. Слід зазначити, що значення коефіцієнту не є свідченням величини відмінності між групами, а про можливість поширювати отриманий висновок на весь процес або популяцію в цілому.

Для оцінки статистичної відмінності розподілу груп за ознакою – виявлений результат цитологічного дослідження, морфотип вагінального біоценозу, кількість виявлених типів ВПЛ, дані репродуктивного та соматичного анамнезу, ефективність застосованих репродуктивних технологій застосовано метод Шапіро-Уїлка. Розрахунки проводили за формулою 2.3

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_{(i)})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{формула 2.3}$$

де

n – кількість спостережень

i та a – табличні значення

x – показник частоти явища, що порівнюється

- середня частота показника по групі.

Отриманий коефіцієнт порівнювали з табличними значеннями, за його значення менше розрахункового α , розподіл по групах вважали нерівномірним, а відмінності між групами статистично вірогідними.

Для дослідження зв'язку між вмістом ІЛ -8 та Л в цервікальному слизі застосовано коефіцієнт кореляції Пірсона (формула 2.4)

$$r = \frac{n \cdot \sum X_i \cdot Y_i - \sum X_i \cdot \sum Y_i}{\sqrt{[n \cdot \sum X_i^2 - (\sum X_i)^2] \cdot [n \cdot \sum Y_i^2 - (\sum Y_i)^2]}} \quad \text{формула 2.4;}$$

де

X_i та Y_i кількісні значення вмісту ІЛ та Л в цервікальному слизі ;

n – кількість спостережень

Отримане за таким розрахунком значення коефіцієнту кореляції r трактували наступним чином: при його значенні понад 0,7 зв'язок є сильним, від 0,5 до 0,69- середнім, від 0,3 до 0,49 –помірним, від 0,2 до до 0,29 –слабким, менше 0,2 – дуже слабким.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК

3.1 Соматичний анамнез обстежених пацієнток

Неплідність є чинником, що, не маючи безпосереднього впливу на соматичну захворюваність, досить сильно погіршує якість життя. Водночас, на порушення фертильності впливають численні захворювання ендокринної, серцево-судинної, нервової системи та імунної регуляції. На початку аналізу пацієнток було розподілено за віком, результати такого розподілу наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнток за віком

Вік	Група I (n=128)	Група II (n=122) [£]	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Менше 25 років	7 (5,5%)*	12 (9,8%)	15 (12,4%)	13 (10,4%)
25-34 роки	49 (38,3%)	21 (17,2)*	52 (43,0%)	62 (49,6%)
35-44 роки	51 (39,8%)	58 (47,5%)*	38 (31,4%)	38 (30,4%)
45 років та більше	21 (16,4%)	31 (25,4%)*	16 (13,2%)	12 (9,6%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з КГ

Середній вік пацієнток виявився значно меншим в групі ановуляторної неплодності – $33,6 \pm 12,4$ років, що є навіть меншим, ніж в групі здорових жінок, що звернулись для проходження профілактичного огляду – $38,2 \pm 14,6$. В групі трубно-перитонеальної неплодності середній вік склав $40,9 \pm 16,7$ років, у

жінок, що звернулись з порушенням фертильності в шлюбі чоловічого походження – $39,8 \pm 14,5$.

Таким чином, групи пацієнок, що звернулись за допомогою з приводу неплідності, були неоднорідними за віковим складом. Група жінок, з чоловічим чинником ненастання вагітності, за віковим складом є близькою до групи здорових жінок. Натомість в групі неплідності, асоційованою з ановуляцією, домінує вікова категорія 25-34 років (38,3%), в групі чоловічого фактору – 43,0% жінок також входила в цю категорію. В групі II цю вікову категорію представлено найменше -17,2%. В II групі також звертає на себе увагу найбільша серед всіх груп частка пацієнок віком 45 років та більше (25,4%). Частка пацієнок віком старше 45 років в I групі є найменшою (16,4%), та це має пояснення – маючи розлади менструальної функції ці жінки звертаються за медичною допомогою в більш молодому віці, натомість в ній вірогідно менше і пацієнок віком менше 25 років (5,5%). Пацієнок такого віку частіше було виявлено в групі чоловічої неплідності (12,8%), але це не має вірогідної відмінності від групи здорових жінок.

На реалізацію фертильної функції значно впливає соціальний статус, групи істотно відрізняються між собою за сферою діяльності, що показано в таблиці 3.2. Загалом розподіл пацієнок за сферами діяльності не продемонстрував значних коливань розподілу. Немає доказів, що порушенню фертильності сприяє якийсь певний фаховий чинника. Незначні відмінності полягали, зокрема, у меншій кількості студенток серед пацієнок II та III групи, але це є швидше пов'язаним з розподілом жінок за віком, а не з впливом студентського життя на реалізацію фертильності.

Групі ановуляторного непліддя властивими була ще більша кількість службовиць, ніж у всіх інших групах, здорових жінок зокрема (21,0%, в групі контролю -16%). В групах тубо-перитонеальної неплідності та чоловічих чинників порушеної фертильності було більше, ніж, в групі контролю, працівниць сфери обслуговування (20,5% та 21,5% проти 15,2%).

Розподіл пацієток за видом діяльності

Вид діяльності	I група (n=128)	II група (n=122)	III група (n=121)	КГ (n=125)
Не працюють	10 (7,8%)	17 (13,9%)	14 (11,6%)	12 (9,6%)
Студентки	16 (12,5%)	5 (4,1%)	3 (2,5%)	10 (8,0%)
Військові	9 (7,0%)	10 (8,2%)	12 (9,9%)	18 (14,4%)
Службовиці	27 (21,0%)*	18 (14,7%)	19 (15,7%)	20 (16,0%)
Промисловість	16 (12,5%)	19 (15,6%)	22 (18,1%)	16 (12,8%)
Приватні підприємці	19 (14,8%)	17 (13,9%)	15 (12,4%)	18 (14,4%)
Сфера обслуговування	14 (10,9%)	25 (20,5%)*	26 (21,5%)*	19 (15,2%)
Інше	14 (10,9%)	11 (9,0%)	10 (8,3%)	12 (9,6%)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні із КГ

Непліддя є потужним чинником, що порушує психологічний комфорт не лише пацієтки, але і всього подружжя. Для оцінки рівня стресу у пацієток, що звернулись з приводу ненастання вагітності в шлюбі, їм було запропоновано анкету Кеслера – простий та доступний спосіб оцінити рівень стресу особи протягом останнього місяця. Результати розподілу за цією ознакою наведено в таблиці 3.3.

Вивчення психологічного стану пацієток з непліддям не є задачею дослідження, втім високий рівень стресу шляхом пригнічення імунної системи може виступати патогенетичним чинником трансформації цервікального епітелію.

Пацієтки з усіма видами непліддя відрізнялись від здорових жінок більшою поширеністю помірною (кожна третя жінка, що звернулась з причини ненастання вагітності, в групі жінок профілактичного огляду – лише

15,2%) та значного стресу (17,1% в групі I, 16,4% - II та 17,4% - III, проти 6,4% в групі контролю).

Таблиця 3.3

Розподіл пацієток за рівнем стресу

Сума балів анкети Кеслера	Група I (n=128) [£]	Група II (n=122) [£]	Група III (n=121) [£]	КГ (n=125)
10-19 балів	30 (23,4%)*	29 (23,8%)	24 (19,8%)*	78 (62,4%)
20-24 бали	34 (26,6%)*	36 (29,5)*	32 (26,4%)*	20 (16,0%)
25-29 балів	42 (32,8%)*	37 (28,9%)*	44 (36,4%)*	19 (15,2%)
30-50 балів	22 (17,1%)*	20 (16,4%)*	21 (17,4%)*	8 (6,4%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з КГ

Інформацію про соматичну захворюваність також було отримано за допомогою опитувальника, що включав питання про можливі серцево-судинні захворювання. Зокрема, поширеність серцево-судинних захворювань у обстежених пацієток наведено в таблиці 3.4.

Більшості захворювань серцево-судинної системи, що їх було вивчено в дослідженні, мала місце в групах спорадично. Причина цього може полягати у принципах формування дослідження – до нього не включали жінок з тяжкою соматичною захворюваністю саме з міркувань планування ДРТ.

Гіпертонічну хворобу діагностовано у пацієток з непліддям ановуляторного походження значно частіше, ніж у здорових жінок (18,0% проти 4,8%), що можна пояснити порушенням метаболізмом жінок цієї групи. Натомість більш високу частоту гіпертонічної хвороби у жінок групи тубо-перитонеальної неплідності (16,4%) можна пояснити домінуванням в цій групі жінок більш старшого віку. Група жінок, вагітність у яких не наставала через чоловічі чинники, не мала більшої частоти гіпертонічної хвороби (6,6%), ніж здорові жінки.

Серцево-судинна захворюваність у обстежених пацієнток

Нозологія	Група I (n=128)	Група II (n=122)	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Вроджені вади серця	1 (0,1%)	2 (1,6%)	3 (2,5%)	2 (1,6%)
Набуті вади серця	4 (3,1%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	2 (1,6%)
Міокардит	1 (0,1%)	1 (0,8%)	2(1,7%)	1 (0,8%)
Порушення серцевого ритму	7 (5,4%)	8 (6,6%)	11 (9,0)	10 (8,0)
Гіпертонічна хвороба	23 (18,0%)*	20 (16,4%)*	8 (6,6%)	6 (4,8%)

*p≤0,05 при порівнянні з КГ

Респіраторна захворюваність не була широко представлена в групах пацієнток (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Захворювання органів дихання у обстежених пацієнток

Нозологія	Група I (n=128)	Група II (n=122)	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Бронхіт	2 (1,6%)	3 (2,5%)	2 (1,7%)	2 (1,6%)
Бронхіальна астма	13 (10,2%)*	3 (2,5%)	3 (2,5%)	2 (1,6%)
Туберкульоз	1 (0,8%)	-	-	1 (0,8%)
Хронічне обструктивне захворювання легень	2 (1,6%)	8 (6,6%)*	1 (0,8%)	1 (0,8%)

*p≤0,05 при порівнянні з КГ

Так, вказівку на туберкульоз мали лише по одній жінці з групи I та з групи контролю. Не більше 2,5% пацієток всіх груп мали бронхіт. Групу ановуляторної неплідності частіше, ніж в інших спостерігали бронхіальну астму (10,2%, в решті груп не більше 2,5%). Бронхіальна астма має в своєму патогенезі аутоімунну складову, саме аутоімунне ураження яєчників є одним з механізмів ураження тканини яєчників при СПКЯ.

Хронічне обструктивне захворювання легень також було представлено поодинокими випадками, лише в групі тубо-перитонеального непліддя його частота була більшою (6,6%). Особливість розвитку обструктивного захворювання легень полягає саме у проліферативній відповіді на інфекційний збудник з формуванням сполучнотканинних перетяжок та обструкцій, що є спільним в патогенезі перитонеальної неплідності.

За захворювання видільної системи також не були широко представленими серед жінок з різними механізмами неплідності (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

За захворювання сечовивідної системи у обстежених пацієток

Нозологія	Група I (n=128)	Група II (n=122)	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Хронічний пієлонефрит	3 (1,6%)	4 (2,5%)	3 (1,7%)	2 (1,6%)
Повторні епізоди гострого пієлонефриту	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)
Гломерулонефрит	7 (5,4%)*	3 (2,5%)	3 (2,5%)	2 (1,6%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

Гострий та хронічний пієлонефрит відзначила в анамнезі лише незначна кількість жінок, без статистичних відмінностей між групами. Натомість аутоімунного походження ураження нирок – гломерулонефрит частіше, ніж в

інших групах, відмічали жінки з ендокринним походженням неплідності. Це також можна пояснити спільною схильністю до ураження тканини нирок та яєчників, що лежить в основі СПКЯ.

Щитовидна залоза бере участь в регуляції всіх систем організму. Поширеність органічного та функціонального її ураження наведено в таблиці 3.7. Вогнищеві зміни щитовидної залози мала однакова кількість пацієнток в усіх групах, не більше 10%.

Таблиця 3.7

Захворювання щитовидної залози у обстежених пацієнток

Нозологія	Група I (n=128)	Група II (n=122)	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Вогнищеві зміни при УЗД	14 (10,9%)	12 (9,8%)	13 (10,7%)	12 (9,6%)
Субклінічний гіпотиреоз	34 (26,6%)*	11 (9,0%)	10 (8,3%)	12 (9,6%)
Клінічно виражений гіпотиреоз	16 (12,5%)*	5 (4,1%)	5 (4,1%)	4 (3,2%)
Аутоімунний тиреоїдит	24 (18,8%)*	7 (5,7%)	9 (7,4%)	8 (6,4%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

Натомість субклінічне порушення функції щитовидної залози відмічали 26,6% жінок з ановуляторним непліддям, в решті груп ця частота також не перевищувала 10%, клінічно виражений гіпотиреоз – в 12,5% випадків та не більше 4% в інших групах. Взаємодії гормонів щитовидної залози із статевими стероїдами є відомим чинником, корекція тиреоїдного стану є одним з етапів лікування ановуляторних розладів.

Аутоімунний тиреоїдит є варіантом аутоімунної реакції, частота такого діагнозу є більшою в групі ендокринного походження неплідності (18,8%, в інших групах не більше 7%). Аутоімунне ураження щитовидної залози навіть без супутнього порушення гормонального синтезу є більш поширеним в I групі у тому числі і з огляду на можливу патогенетичну роль ураження тканини яєчника антитілами як чинника порушення дозрівання фолікула та овуляції.

Порушення вуглеводного обміну є складовою комплексного патогенезу СПКЯ, тому їх поширеність було досліджено в групах непліддя та жінок, що звернулись для профілактичного огляду (таблиця 3.8).

Цукровий діабет I типу має в основі патогенезу аутоімунне ураження залозистої тканини. Схильність до такого ураження яєчника може бути чинником порушення його овуляторної функції. В групі ендокринної неплідності 6,3% жінок при опитуванні вказували на цукровий діабет I типу, в інших групах – по 1,6%. Цукровий діабет II типу, що є проявом порушеного обміну інсуліну, мали 22,7% пацієток групи ановуляторної неплідності, в групі контролю – 4%. Така відмінність є закономірною щодо I групи, втім пацієтки групи тубо-перитонеальної неплідності також частіше, ніж здорові жінки, мали цукровий діабет II типу – 9,8%. Це можна пояснити більш старшим віком пацієток II групи, адже вік є фактором ризику порушень вуглеводного обміну.

Аналогічне пояснення має і значне поширення інсулінорезистентності, яка в I групі є патогенетичним механізмом порушеної овуляції та присутня у 43,8% жінок (в КГ лише у 8,0%). Втім, жінки з тубо-перитонеальним механізмом непліддя також в 20,5% вказали на таке порушення при опитуванні, що можна пояснити накопиченням соматичної патології з віком, адже до II групи входили жінки більш старшого віку.

Метаболічний синдром є важливим чинником різних розладів здоров'я, від серцево-судинних та аутоімунних до репродуктивних, його вплив реалізується різними ланками обміну речовин.

Порушення вуглеводного обміну у обстежених пацієнок

Нозологія	Група I (n=128)	Група II (n=122)	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Цукровий діабет I типу	8 (6,3%)*	2 (1,6%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)
Цукровий діабет II типу	29 (22,7%)*	12 (9,8%)*	5 (4,1%)	5 (4,0%)
Інсулінорезистентність	56 (43,8%)*	25 (20,5%)*	11 (9,1%)	10 (8,0%)
Метаболічний синдром	44 (34,4%)*	15 (12,3%)*	6 (7,4%)	5 (4,4%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

Одним із супутників метаболічного синдрому є ановуляція, тому його частота в групі I є значно вищою, ніж в ГК (34,4% проти 4% відповідно). Втім і жінки з тубо-перитонеальною неплідністю в 12,3% випадків мали метаболічний синдром. Патогенез метаболічного синдрому включає також зміни імунної системи, у тому числі протипухлинного захисту, тому є чинники, що сприяють пухлинній трансформації цервікального епітелію.

ІМТ – легкий та доступний метод оцінки надлишкової ваги тіла. Розподіл пацієнок з непліддям надано в таблиці 3.9.

Серед здорових жінок абсолютно переважали жінки з нормальною масою тіла, лише 18,4% з них мали надлишкову вагу, а ожиріння – лише 16,8%. Подібний розподіл мали жінки III групи, у яких причиною ненастання вагітності в шлюбі був чоловічий фактор, де 62,8% пацієнок мали нормальну вагу та 16,4% - ожиріння.

Натомість пацієнтки з ендокринним непліддям в 39,9% мали ІМТ, що свідчить про надлишкову масу тіла та 23,2% – різного ступеню ожиріння. Такий розподіл можна пояснити виявленою в рамках анкетування значною поширеністю в цій групі інсулінорезистентності та метаболічного синдрому.

Таблиця 3.9

Розподіл пацієнток за ІМТ

ІМТ	Група I (n=128) [£]	Група II (n=122) [£]	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Менше 18,5	5 (3,9%)	5 (4,0%)	4 (3,3%)	5 (4,0%)
18,5-24,9	41 (32,0%)*	49 (40,2%)*	76 (62,8%)	76 (60,8%)
25,0-29,9	51 (39,8%)*	39 (40,0%)*	20 (16,5%)	23 (18,4%)
30,0- 34,9	24 (18,8%)*	26 (21,3%)*	18 (14,9%)	19 (15,2%)
35,0 та більше	7 (5,4%)*	3 (2,5%)	3 (2,5%)	2 (1,6%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з КГ

Пацієнтки II групи також відрізнялись від здорових жінок за розподілом за ІМТ - 40% з них мали надлишкову вагу та 23,8% - різного ступеню тяжкості ожиріння.

Таким чином, за даними соматичного анамнезу, пацієнтки I та II групи, попри різний генез непліддя, мають чинники ризику, що сприяють епітеліальній трансформації під впливом ВПЛ. Серед них метаболічний синдром, інсулінорезистентність, стани аутоімунного походження. Всім пацієнткам з непліддям є властивий підвищений рівень хронічного стресу.

В рамках анкетування було отримано інформацію про особливості способу життя пацієнток з непліддям (таблиця 3.10).

Про роль паління в патогенезі порушень репродуктивної функції та канцерогенезу написано навіть на пачках цигарок. Останніми роками спостерігають тенденцію до зменшення поширеності цього явища в

суспільстві, в цьому дослідженні 17,6% жінок, що звернулись до профілактичного огляду. Жінки з проблемою ненастання вагітності мали цю звичку не частіше – від 15,6% в групі I до 18,0% в групі II. Тому це дослідження не підтверджує ролі паління в порушенні фертильності.

Таблиця 3.10

Особливості способу життя обстежених пацієнток

Ознака	Група I (n=128)	Група II (n=122)	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Паління від 5 до 10 цигарок на день	20 (15,6%)	22 (18,0%)	19 (15,7%)	22 (17,6%)
Вживання замінників цигарок	34 (27,2%)	12 (9,8%)*	18 (14,9%)*	29(23,2%)
Вживання від 1 до 5 порцій алкоголю щотижня	17 (13,2%)	15 (12,3%)	13 (10,7%)	15 (12,0%)
Вживання психотропних препаратів	24 (18,8%)*	25 (20,5%)*	30 (24,8%)*	7 (5,6%)
Тривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів	12 (9,4%)*	14 (11,5%)*	8 (6,6%)	6 (4,8%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

Натомість звертає на себе увагу звичка вживати замінники цигарок, що набуває все більшої популярності в суспільстві. Міф про меншу шкідливість замінників спонукає до більш частого їх використання, до рівня необмеженого. За поширеністю цієї звички групи обстежених відрізнялись - в групі I про цю звичку в анкеті вказали 27,2% жінок, в групі контролю – 23,2%,

в той час як в групі II – лише 9,8% та в групі III – 14,9%, тобто статистично вірогідно менше. Не можна пов'язувати вживання замінників цигарок з ендокринним непліддям, така закономірність є пов'язаною з більш молодим віком жінок саме цих двох груп.

Культура вживання алкоголю є індивідуальною рисою, яка втім сильно залежить від традицій суспільства та родинних звичок. На щастя, в українському суспільстві явище щоденного прийому міцних алкогольних напоїв не є привсюдно поширеним. В даному дослідженні не виявлено відмінностей в поширеності такої звички як між жінками з різним походженням неплідності, так і з групою здорових жінок.

Зростання уваги, що її українці приділяють психічному здоров'ю в умовах російсько- української війни, призвело до поширення практики прийому психотичних препаратів, антидепресантів та транквілізаторів зокрема. В групі контролю, куди входили здорові жінки переважно молодого віку, лише 5,6% учасниць при анкетуванні вказували на прийом такого класу препаратів. Серед пацієток I групи прийом препаратів психотропної дії засвідчили 18,8%, II – 20,5%. Така відмінність від контрольної групи корелює з показаною вище більшою поширеністю стресу в цих категоріях. Втім варто підкреслити, що частота виявленого за допомогою анкети Кеслера помірного та значного стресу була в рази вищою за частоту прийому психотропних препаратів. Це свідчить про недостатню увагу до психологічного здоров'я жінок з неплідністю.

Причинами до тривалого прийому нестероїдних протизапальних засобів може бути як хронічний запальний процес інфекційного походження (збільшення частоти такого явища спостерігаємо у пацієток II групи, де причиною порушення фертильної функції є тубо-перитонеальні чинники) так і аутоімунний процес. Саме з останнім можна пов'язати високу частоту тривалого прийому протизапальних препаратів в I групі. Припущення, що прийом нестероїдних протизапальних засобів може порушувати овуляцію, не знайшло припущення, лише кожна десята пацієтка відзначила це в анкеті.

Таким чином, за даними соматичного анамнезу, пацієнтки I та II групи, попри різний генез непліддя, мають чинники ризику, що сприяють епітеліальній трансформації під впливом ВПЛ. Серед них метаболічний синдром, інсулінорезистентність, надлишкова вага та ожиріння, стани аутоімунного походження. Всім пацієнткам з непліддям є властивий підвищений рівень хронічного стресу.

3.2 Репродуктивний та гінекологічний анамнез обстежених пацієнток

Порушення репродуктивної функції є поширеною причиною звертання за медичною допомогою, при обстеженні таких пацієнток одним з перших чинників, на які звертають увагу, є тривалість періоду ненастання вагітності, результат такого розподілу наведено в таблиці 3.11.

Тривалість неплідності сильно відрізнялась залежно від патогенетичного чинника. Так, найменшою вона була в групі чоловічих чинників неплідності в шлюбі (46,3% таких жінок звернулись за допомогою протягом 3 років).

Таблиця 3.11

Розподіл пацієнток за тривалістю неплідності

Тривалість неплідності	Група I (n=128) [°]	Група II (n=122) [°]	Група III (n=121)
Від 1 до 3 років	32 (25,0%)	20 (16,%)	56 (46,3 %)
Від 3 до 5 років	82 (64,1 %)	58 (47,5%)	50 (41,3%)
Понад 5 років	14 (10,9%)	44 (36,1%)	15 (12,0%)

[°]p ≤ α₂ при порівнянні з групою III.

Найбільше жінок з тривалістю неплідності більше 5 років (36,1%) було в групі тубо-перитонеальної неплідності, так само, як в цій групі був найбільшим середній вік пацієнок.

Серед пацієнок з ендокринною неплідністю домінували жінки з тривалістю проблеми від 3 до 5 років (64,1%).

Наступним критерієм, що є наявність вагітностей та пологів в минулому. Розподіл пацієнок за характером неплідності наведено в таблиці 3.12.

62,5% пацієнок з ендокринною неплідністю не мали вагітностей в минулому, що можна пояснити розладами овуляції від самого становлення репродуктивної функції.

Таблиця 3.12

Розподіл пацієнок за характером неплідності

Характер неплідності	Група I (n=128) [°]	Група II (n=122) [°]	Група III (n=121)
Первинна	80 (62,5%)	40 (32,8%)	60 (49,6%)
Вторинна	48 (37,5%)	82 (67,2%)	61 (50,4%)

[°] $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з групою III.

Натомість абсолютна більшість пацієнок II групи мали вагітності та пологи (67,2%), саме з запальними ускладненнями їх і пов'язано частина випадків порушеної фертильності цієї категорії жінок. Група жінок з чоловічими чинниками непліддя розподілились за цією ознакою рівномірно.

Попри наявність вагітностей, їх результат також має значення для походження неплідності. Репродуктивний анамнез пацієнок наведено в таблиці 3.13.

Крім різного розподілу за характером неплідності, групи були відмінними за кількістю вагітностей та пологів. Більшість пацієнок I групи, що мали вагітності, мали її одну (20 з 38), лише 8 з них (6,3%) – 3 та більше вагітності.

78,1% цієї групи не мали пологів, тобто у 20 пацієток вагітність не завершилась пологами (15,6%). З 28 жінок, що мали пологи, 25 мали їх одні.

Таблиця 3.13

Репродуктивний анамнез пацієток

Ознака	Група I (n=128) [£]	Група II (n=122) [£]	Група III (n=121) [£]	КГ (n=125)
Не мали вагітностей	80 (62,5%)*	40 (32,8%)	60 (49,6%)*	30 (24,0%)
1 вагітність	20 (15,6%)*	32 (26,2%)	31 (25,6%)	45 (36,0%)
2-3 вагітності	10 (7,8%)*	30 (24,6%)	19 (15,7%)	31 (24,8%)
Понад 3 вагітності	8 (6,3%)*	20 (16,4%)	11 (9,1%)*	19 (15,2%)
Не мали пологів	100 (78,1%)	65 (53,3%)	70 (57,6%)	45 (36,0%)
1 пологи	25 (19,5%)	46 (37,7%)	32 (24,8%)*	59 (47,2%)
2 пологів	3 (2,3%)	11 (9,0%)	19 (15,7%)	21 (16,8%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з КГ

В групі тубо-перитонеальної неплідності розподіл за кількістю вагітностей був іншим. З 82 жінок, що мали вагітності, 32 (40%) мали їх одну, а 50 (60%) – 2 та більше. У 25 жінок цієї групи вагітність пологами не завершилась, а з 57 жінок, що мали пологи, у 46 (80,7%) пологи були одні.

В групі жінок, вагітність у яких не наставала через чоловічі чинники, половина мала вагітності в минулому, розподіл за кількістю вагітностей був симетричним - половина жінок мала одну вагітність, трохи більше двох третин – дві, третина – 3 та більше вагітностей. В цій групі була найменша кількість жінок, що, маючи вагітності, не мали пологів (лише 10 пацієток), а 15,7% в цій групі мали 2 пологів.

Такий нерівномірний розподіл за кількістю вагітностей та пологів спонукав до подальшого вивчення долі вагітностей у обстежених пацієнток (таблиця 3.14).

Таблиця 3.14

Ускладнення вагітності у обстежених пацієнток

Ознака	Група I (n=128) [‡]	Група II (n=122) [‡]	Група III (n=121) [‡]	КГ (n=125)
Артифіціальний аборт	4 (3,1%)*	16 (13,1%)*	4 (3,3%)	5 (4,0%)
Мимовільний викидень до 12 тижнів	13 (10,1%)*	3 (2,5%)	4 (3,3%)	3(2,4%)
Мимовільний викидень після 12 тижнів	2 (1,6%)	-	1 (0,8%)	3 (2,4%)
Позаматкова вагітність	1 (0,8%)*	13 (10,2%)*	1 (0,8%)	4 (3,2%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

В I групі більшість вагітностей, що не завершилися пологами, перервалися мимовільно, переважно до 12 тижнів, 13 з 20 (65%), загальна частота раннього спонтанного абортів склала 10,1%, що ж вірогідно більше, ніж в усіх інших групах. Переважна більшість спонтанних переривань вагітності відбуваються в терміні до 12 тижнів, тому частота пізнього викидню в популяції на є високою. Переривання вагітності в групі ендокринної неплідності має пояснення - порушення овуляції супроводжуються недостатньою секрецією прогестерону. Поодиноким в цій групі є випадок позаматкової вагітності, прохідність іншої маткової труби у цієї пацієнтки було підтверджено до включення у дослідження.

В II групі більшість вагітностей, що не завершилась пологами, були штучними абортами, загальна частка жінок, що зазначили про це в анкетуванні, склала 13,1% (в групі здорових жінок – 4%), а частка жінок, що засвідчили мимовільне переривання вагітності – лише 2,5% (в контрольній групі 2,4%). Відрізняла цю групу частота позаматкової вагітності – 10,1%, що має пояснення, адже причини, що ведуть до ектопічної вагітності, а також наслідки її оперативного лікування, є основним чинником формування цього виду неплідності.

Розподіл перерваних вагітностей в групі III є подібним до КГ.

Таблиця 3.15

Ускладнення пологів у обстежених пацієнток

Ознака	Група I (n=48)	Група II (n=82)	Група III (n=61)	КГ (n=30)
Істміко-цервікальна недостатність	6 (12,5%)*	24 (29,3%)*	8 (13,1%)*	2 (6,7%)
Кесарський розтин	4 (8,3%)	13 (15,6%)	12 (19,7%)	6 (20,0%)
Розриви шийки матки	4 (8,3%)	18 (21,9%)*	16 (26,2%)*	3 (10,0%)
Субінволюція матки	1 (2,1%)	2 (2,4%)	1 (1,6%)	1 (3,3%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

Серед особливостей пологів (таблиця 3.15) у пацієнток з непліддям звертає на себе увагу, що частота абдомінального розродження у них не вища, ніж в групі здорових жінок, цю закономірність спостерігаємо для всіх груп, незалежно від механізму порушення фертильності.

Натомість високою є частота вказівки на істміко-цервікальну недостатність, яку мали 12,5% жінок, у яких були пологи. Це більше, ніж в КГ (6,7%) та в популяції. Згідно сучасних уявлень, істміко-цервікальна недостатність має в своїй основі більше імунологічних механізмів, ніж механічних. Імунні маркери недостатності цервікального каналу представлено прозапальними цитокінами, які відіграють важливу роль в трансформації

цервікального епітелію під впливом ВПЛ. Більшою, ніж у всіх інших групах неплідності, частота істміко-цервікальної недостатності була в II групі - 29,3%.

Групи з порушеною фертильністю від здорови жінок відрізняла також висока частота розривів шийки матки в пологах. Це стосується II групи (21,9%) та III групи обстежених (26,2%). Травма шийки матки є потужним чинником, що стимулює злякисну трансформацію епітелію під впливом ВПЛ. Варто відмітити, що жінки з ендокринним походженням неплідності вказували на розрив шийки матки при минулих пологах на частіше, ніж пацієнтки КГ (8,3% та 10,0% відповідно).

Пацієнткам з порушеною фертильністю були властивими певні риси гінекологічного анамнезу (таблиця 3.16).

З найбільш примітних рис гінекологічного анамнезу – порушення менструального циклу, що було найбільш поширеною ознакою у пацієток з ендокринною неплідністю (25,0%), це є закономірним явищем. Втім, порушення нормального балансу статевих гормонів в рамках менструального циклу може стати причиною порушеної регуляції апоптозу в цервікальному епітелії. Стани відносної гіперестрогенемії є визнаним чинником ризику злякисної трансформації цервікального епітелію. В решті груп, включаючи контрольну, поширеність такої скарги не перевищувала 15%.

На відміну від порушень менструального циклу, запальні захворювання органів малого тазу при опитуванні згадали 45,9% жінок з групи тубо-перитонеальної неплідності, що власне і виступило патогенетичним чинником порушення фертильності в цієї категорії пацієток. В решті груп частота такого ускладнення не перевищувала 16%, а в групі ендокринної неплідності була навіть меншою (2,3%). Водночас, гострий запальний процес в органах малого тазу досить часто набуває хронічного перебігу, що супроводжується активізацією прозапальної ланки гемостазу, тобто процесом, який сприяє атипівій трансформації епітелію на тлі інфікування ВПЛ.

Гінекологічний анамнез обстежених пацієнток

Ознака	Група I (n=128)	Група II (n=122)	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Порушення менструального циклу	35 (25,0%)*	19 (15,6%)	17 (14,0%)	16 (12,8%)
Гострі запальні захворювання органів малого тазу	3 (2,3%)	56 (45,9%)*	19 (15,7%)	16 (12,8%)
ІПСШ в анамнезі	10 (7,8%)	45 (36,9%)*	24 (19,8%)*	10 (8,0%)
Вишкрібання стінок порожнини матки	6 (4,7%)	10 (8,2%)	10 (8,3%)	10 (8,0%)
Ендоскопічне втручання в порожнину матки	19 (14,8%)	21 (17,2%)	18 (14,9%)	10 (8,0%)
Хірургічне лікування з приводу РЦУ	5 (4,0%)	20 (16,4%)*	10 (8,3%)	11 (8,8%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з КГ

ІПСШ в анамнезі при анкетуванні відзначили по 8% здорових жінок та жінок з ендокринною формою неплідності. 36,9% пацієнток групи II та 19,8% - III вказали на інфекції цієї групи в минулому, що виступає основним патогенетичним механізмом порушення транспортної функції труби. Водночас, ІПСШ властивим є переважно локальна імунна відповідь, а також тенденція до переходу в хронічну форму. Обидва чинника є провокаторами атипової трансформації епітелію на тлі інфікування ВПЛ.

Все більшої популярності нині набувають ендоскопічні втручання в порожнину матки, що їх виконують як з діагностичною метою (для виявлення хронічного ендометриту як причини неплідності), так і з лікувальною (для видалення утворень ендометрію та субмукозних вузлів міометрію). Саме

тривалий період ненастання вагітності у пацієнок всіх груп і є поясненням такої значної поширеності ендоскопічних втручань в їх анамнезі.

Таким чином, пацієнтки з непліддям різного походження мають риси репродуктивного анамнезу, що виступають фактором ризику злоякісної трансформації цервікального епітелію. Зокрема, це більша частота штучного переривання вагітності та розриву шийки матки в попередніх пологах в групі тубо-перитонеальної неплідності, мимовільного викидню в групі ендокринної неплідності, а також поширеність істміко-цервікальної недостатності в попередніх вагітностях у всіх обстежених пацієнок. Серед особливостей гінекологічного анамнезу, що можуть сприяти канцерогенній дії ВПЛ – порушення менструального циклу в групі ендокринної неплідності, гострі запалення органів малого тазу та ІПСШ в групі тубо-перитонеальної неплідності.

Для оцінки отриманих даних з точки зору лабораторної картини, було проведено ряд обстежень.

Матеріали даного розділу отримали висвітлення у публікаціях:

1.Середа К.В. Патологія цервікального епітелію у жінок з різними формами безпліддя. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023. №6 (67). С 44-49.
DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285764>

РОЗДІЛ 4

Результати лабораторних методів дослідження

4.1 Цервікальний скринінг у жінок з неплідністю

Першим дослідженням, якого зазнали всі включені до дослідження пацієнтки, було цитологічне вивчення цервікального епітелію. Епітелій шийки матки має особливу характеристику, маючи зону контакту циліндричного та багат шарового плоского епітелію, є інтегральним показником балансу як гормональної регуляції, так і факторів запальної та протизапальної дії. Водночас, цитологічне дослідження цервікального епітелію є чутливим скринінговим методом виявлення раку шийки матки.

Порушення нормальної структури цервікального епітелію залежить від віку, тому порівнювати результати цитологічного дослідження слід з урахуванням цього чиннику. Так, група жінок з непліддям чоловічого походження, була за віковим розподілом подібна до групи здорових жінок. Натомість, в групі неплідності, пов'язаною з порушенням овуляції, домінували жінки більш молодого віку, а в групі трубно –перитонеальної неплідності - жінки більш старшого віку.

Аналізуючи розподіл учасниць дослідження за результатом рідинної цитології, наведений в таблиці 4.1, можна зробити головний висновок – частота РЦУ і жінок з неплідністю є різною залежно від походження порушення репродуктивної функції.

Найменшу поширеність РЦУ було виявлено у жінок з ендокринним походженням Н – 21,8%, вона була навіть меншою, ніж в групі здорових жінок (29,6%). Така частота виявлення РЦУ відповідає популяційній. Тенденцію до зменшення частоти уражень цервікального епітелію в І групі можна пояснити тим, що ці жінки через стійкі розлади менструального циклу частіше

проходять профілактичні огляди, виявляючи захворювання на ранній стадії та корегуючи зміни епітелію.

Таблиця 4.1

Результати ПАП-тесту (методом рідинної цитології) у учасниць дослідження

Результат	Група I (n=128) ^β	Група II (n=122) [£]	Група III (n=121) [£]	Контрольна група (n=125)
NSIL	100 (78,1%)	70 (57,4%)*	68 (57,0%)*	88 (70,4%)
ASCUS	12(9,3%)	20 (16,4%)	25 (20,6%)	25(20,0%)
LSIL	14(10,9%)	24 (19,6%)*	20 (16,5%)	10 (8,0%)
HSIL	2 (1,6%)	8 (6,6%)*	8 (6,6%)*	2 (1,6%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з контрольною групою

β $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з іншими групами неплідності

Аналогічне пояснення має і статистично значимо менша частота виявлення цитологічного дослідження AS-CUS в групі ановуляторної неплідності (9,6%) при порівнянні з групою контролю (20%). Решта груп мала подібну частоту заключення AS-CUS – 20,4% в групі чоловічих чинників неплідності та 16,4% в групі трубно-перитонеальної неплідності.

В даному дослідженні не було виявлено жодного випадку інвазивного чи неінвазивного раку шийки матки. Але звертає на себе увагу більш висока частота виявлення заключення HISL в групах трубно-перитонеальної неплідності та неплідності в парі чоловічого походження – по 6,6%, в групі ендокринної неплідності та в групі контролю - по 1,2%. В обох групах більшу поширеність тяжкого ураження цервікального епітелію слід пояснити більшою частотою запального процесу в піхві, тобто невірусного чиннику патогенезу РШМ, що сприяє реалізації канцерогонної дії ВПЛ.

Група трубно-перитонеальної неплідності характеризувалась тим, що майже кожна друга пацієнтка мала РЦУ того чи іншого ступеню - 42,6%. Аналогічну частоту мали і пацієнтки, ненастання вагітності у яких було асоційованим з чоловічими причинами – 43,8%.

Поширеність виявлення цитологічного дослідження LSIL серед жінок, що звернулись для проходження профілактичного огляду, склала 8,0%, майже таку саму було зареєстровано в групі ановуляторної неплідності (10,9%). Група неплідності чоловічого походження мала тенденцію до збільшення частоти неоплазії легкого ступеню, але без статистичної вірогідності (16,5%). Лише група трубно-перитонеальної неплідності мала вірогідно більшу частоту неоплазії легкого ступеню (19,6%). Таку закономірність можна теж пояснити вже згаданою роллю інфекційно-запального процесу в піхві.

Таким чином, групи з неплідністю відрізняються від жінок контрольної групи частотою виявлення РЦУ, при чому більшою ця частота є в групах трубно-перитонеальної та чоловічої неплідності.

Одним з кардинальних діагностичних нововведень ХХ сторіччя стала можливість проводити цервікальний скринінг шляхом виявлення інфікування ВПЛ та прогнозування розвитку цервікальних уражень протягом ближніх 5 років. У всіх пацієнток, що звернулись з проблемою ненастання вагітності, крім цитологічного дослідження було проведено тестування на ВПЛ.

В першу чергу було проаналізовано розподіл пацієнток за кількістю виявлених типів ВПЛ (таблиця 4.2). Так, в групі здорових жінок хоча б один тип ВПЛ було виявлено у 16,8% учасниць. Серед пацієнток з різними причинами непліддя частота виявлення ВПЛ була різною – в групі непліддя, пов'язаного з ановуляцією, 29,7% жінок були інфікованими одним або більше типом ВПЛ, цей показник є вищим, ніж частота КГ, на відміну від їх порівняння за частотою РЦУ.

Натомість інші 2 групи пацієнток з непліддям відрізнялись як за розподілом цитологічних досліджень, так і за частотою виявлення ВПЛ. В групі трубно-перитонеальної неплідності більше, ніж половина учасниць

(57,4%) були інфікованими одним або більше типом ВПЛ. В групі непліддя, асоційованого з чоловічим фактором, теж кожна друга пацієнтка була інфікованою вірусом, або кількома його типами (52,9%).

Таблиця 4.2

Виявлення типів вірусу папіломи людини у обстежених пацієнток

Результат	Група I (n=128) ^β	Група II (n=122) [£]	Група III (n=121) [£]	Контрольна група (n=125)
Не виявлено жодного типу	90 (70,3%)	52 (42,6%)*	57 (47,1%)*	104 (83,2%)
1-2 типи	29(22,7%)	39(31,9%)	45 (37,1%)*	16(12,8%)
3-4 типи	8(6,3%)	24(19,7%)*	17 (14,0%)	5 (4,0%)
4 та більше типів	1 (0,8%)	7 (5,7%)*	2 (1,7%)	-

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з контрольною групою

β $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з іншими групами неплідності

Така закономірність може бути поясненою по-різному. З одного боку, ці групи пацієнток, як правило, мають більшу поширеність запальних захворювань слизової піхви та цервікального каналу, серед збудників якого можуть бути і ВПЛ. Саме запальний процес може бути причиною непрохідності маткових труб або зниження якості сперми. З іншого боку, інфікування ВПЛ завжди є асоційованими зі змінами локального імунітету, фактори якого є провідними у нормальній чи порушеній реалізації репродуктивної функції.

Варто звернути увагу, що частота виявлення одного або декількох типів ВПЛ у жінок з неплідністю у всіх групах була значимо вищою, ніж частота виявлення РЦУ. В групі ановуляторної неплідності 21,8% жінок мали РЦУ та 29,7% були носієм одного або більше типу ВПЛ. Серед жінок з трубно-перитонеальною неплідністю 42,6% мали РЦУ та вже 57,3% були носіями одного або більше типів ВПЛ. Пацієнтки, що мали причиною ненастання вагітності чоловічий фактор, в 43,8% мали РЦУ та в 52,9% були носіями ВПЛ.

Такої закономірності не виявлено для КГ – тут частота РЦУ була більшою за носійство ВПЛ – 29,6% та 16,8% відповідно.

Важливою відмінністю між групами є кількість виявлених типів ВПЛ. Звертає на себе увагу те, що лише в групі трубно –перитонеальної неплідності 5,7% жінок мали 4 та більше типів ВПЛ. Такого високого показника не виявлено ні в контрольній групі (0%), ні в групі ендокринного чинника неплідності (0,8%), на в групі чоловічого чинника (1,7%). Цей показник було досліджено не з точки зору зростання онкологічного ризику, оскільки такої залежності не описано, а з точки зору потенційних змін локального імунітету.

Серед численних типів ВПЛ було проаналізовано частоту виявлення саме високоонкогенних (таблиця 4.3). В даному дослідженні найбільш поширеними типами ВПЛ були 16 та 18.

Очікуваним результатом була виявлена найбільша поширеність типів 16 та 18, частота інфікування ними була максимальною в усіх групах. Втім, групи відрізнялись між собою за цією ознакою. Так, найбільш поширений тип 16 було виявлено у 14,8% пацієток I групи та 16,0% - в контрольній групі, натомість в II групі – 35,5% та в III групі – 34,4%, відмінності цих груп від контрольної є статистично вірогідною. Аналогічну закономірність виявлено і для ВПЛ 18 типу. Всі інші типи ВПЛ було виявлено в групах у від 1 до 8 жінок, і частота їх виявлення не відрізнялась між групами.

Таким чином, жінки, що звернулись з питанням ненастання вагітності, є різними за частотою поширення РЦУ, що залежить від чинника неплідності. В групі анвуляторної неплідності така частота не відрізняється від групи здорових жінок, в групах трубно- перитонеальної неплідності та неплідності, пов'язаної з чоловічим чинником є значно вищою. Аналіз поширеності виявлення ВПЛ показав, що вірус частіше виявляють у жінок з усіма причинами порушення репродуктивної функції, а також частіше, ніж власне РЦУ. Отримані дані дозволяють обґрунтувати переваги цервікального котестування перед ізольованим ПАП-тестом у жінок, що звертаються з проблемою непліддя.

Частота виявлення типів ВПЛ у обстежених пацієнток

Тип ВПЛ	Група I (n=128)	Група II (n=122)	Група III (n=121)	Контрольна група (n=125)
16	19 (14,8%)	43(35,5%)*	42 (34,4%)*	20(16,0%)
18	16(12,5%)	30 (24,6%)*	29 (23,9%)*	18(14,4%)
31	8(6,2%)	7(5,7%)	10 (8,0%)	5 (4,0%)
33	7(5,5%)	6 (4,9%)	8 (6,6%)	2 (1,6%)
35	5 (3,9%)	4 (3,3%)	5 (4,1%)	3 (2,4%)
39	4 (3,1%)	4 (3,3%)	4 (3,3%)	3 (2,4%)
45	4 (3,1%)	4 (3,3%)	3 (2,5%)	2 (1,6%)
51	4 (3,1%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	2 (1,6%)
52	3 (2,3%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)
56	3 (2,3%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)
58	3 (2,3%)	2 (1,6%)	2 (2,0%)	1 (0,8%)
59	2 (1,5%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)
66	3 (2,3%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
68	1(0,8%)	1(0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)

* $p \leq 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

На підставі проведеного аналізу соматичного та репродуктивного анамнезу було обчислено відносний ризик (ВР) РЦУ у жінок з різними патогенетичними механізмами неплідності.

Так, серед чинників соматичного анамнезу найбільшим обчислений показник ВР був у таких (таблиця 4.4).

**Відносний ризик РЦУ у жінок з непліддям залежно від чинників
соматичного анамнезу**

Ознака/ВР	Група I	Група II	Група III	КГ
Вік менше 25 років	1,7	1,0	1,1	1,6
Вік старше 40 років	1,1	2,0	2,1	1,9
Інсулінорезистентність	2,9	1,7	1,8	1,4
Метаболічний синдром	1,8	1,3	1,4	1,9
Паління понад 5 цигарок на день	1,7	1,6	1,8	1,6
Вживання заміників цигарок	2,0	1,6	1,4	1,3

Таким чином, в різних групах неплідності соматичні чинники мали різне прогностичне значення щодо розвитку РЦУ. Зокрема, в групі ендокринної неплідності, РЦУ частіше розвивались у жінок віком менше 25 років, що можна пояснити більшою частотою вагінальних інфекцій в цій віковій категорії. На розвиток РЦУ в цій групі мали сильний вплив інсулінорезистентність та метаболічний синдром. Цим процесам властивий стимулювальний вплив на гормональний гомеостаз, що може виступати поштовхом для атипової трансформації цервікального епітелію.

4.2 Мікробіоценоз вагінальних виділень у жінок з неплідністю

Як показали результати попереднього розділу, жінки з різними патогенетичним походження непліддя мали різну поширеність патології цервікального епітелію, найбільш поширеною вона була в групі неплідності трубно-перитонеального фактору. Оскільки крім ВПЛ вагомим невірусним чинником патогенезу такої патології є запальний процес в слизовій оболонці шийки матки, в першу чергу було проаналізовано поширеність в групах

обстежених найбільш доступних мікроскопічних маркерів запального процесу (таблиця 4.5).

Розпочинаючи від даного етапу дослідження всі виявлені параметри було проаналізовано окремо в підгрупах, поділ на які в рамках групи відбувався залежно від виявленого РЦУ.

Лейкоцити вагінальних виділень є найбільш поширеним маркером запального процесу в слизовій піхви. Саме на їх кількості в полі зору лаборанта, що виконує мікроскопічне дослідження, орієнтується традиційний погляд на вираженість запальної реакції. За цією ознакою групи жінок з порушеною фертильністю були неоднорідними – пацієнтки з ановуляторною неплідністю не відрізнялись за частотою виявлення підвищеної кількості лейкоцитів від КГ, в групі чоловічої неплідності підвищена кількість лейкоцитів була більш поширеним явищем - більше половини жінок мали таку ознаку. Оскільки найбільш поширеним чинником порушення фертильності у чоловіків є інфекційно-запальний процес, його прояви закономірними були у партнерок таких чоловіків.

Злущення поверхневих шарів епітелію також належить до складових запального процесу в слизовій оболонці. Значну кількість злущених поверхневих клітин епітелію в групі здорових жінок було виявлено у 26,4%. В групі ановуляторної неплідності 29,7% жінок мали таку ознаку в мікроскопічному дослідженні виділень, тобто не більше, ніж в КГ.

Деяко частіше таку ознаку виявляли в групі жінок з чоловічими чинниками ненастання вагітності (43,8%), тобто ці жінки частіше, ніж в контрольній групі, мали ознаки запалення. Але значно частіше таку ознаку спостерігали в групі трубно-перитонеальної неплідності (60,7%), тобто запалення слизової оболонки було у них найбільш поширеним серед усіх груп обстежених.

Таблиця 4.5

Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок з порушеною фертильністю

Ознака	Група I (n=128)	Група II (n=122)	Група III (n=121)	КГ (n=125)
Лейкоцитів до 10 в п/з	82 (64,1%) ^β	32 (26,2%)* [£]	55 (45,5%)* [£]	92 (73,6%)
Лейкоцитів 10-50 в п/з	34 (26,6%) ^β	44 (36,1%)* [£]	32 (26,4%)* [£]	25(20,0%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	12 (9,3%) ^β	46 (37,7%)* [£]	34 (28,1%)* [£]	8 (6,4%)
Епітелій поверхневий в помірній кількості	90 (70,3%)	48 (39,3%)* [£]	68 (56,2%)* [£]	92 (73,6%)
Епітелій поверхневий в значній кількості	38 (29,7%)	74 (60,7%)* [£]	53 (43,8%)* [£]	33 (26,4%)
Епітелій проміжний/парабазальний в помірній кількості	30 (23,4%)	60 (49,2%)*	30 (24,8%)	23 (18,4%)
Епітелій проміжний/парабазальний в значній кількості	8 (6,2%)	20 (16,4%)*	4 (3,3%)	7 (5,6%)

Примітка * $p \leq 0,05$ при порівнянні з контрольною групою

£ $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з контрольною групою

β $p \leq \alpha_2$ при порівнянні з іншими групами неплідності

Прогресування запального процесу в слизовій оболонці призводить до злушення більш глибоко розташованих проміжних та парабазальних клітин

епітелію. Злущення більш глибоких клітин епітелію в мікроскопії зразка вагінальних виділень було виявлено в 24,0%, в групі жінок ендокринної неплідності – 29,6%. На відміну від інших параметрів, за цим показником від контрольної групи відрізнялась і група жінок, у яких було асоційованим з чоловічим чинником – 28,1%. Ознаки глибокого запального процесу було виявлено у 65,6% жінок з трубно-перитонеальною неплідністю, що відрізняло цю групу від всіх інших.

Запальний процес належить до потужних невірусних чинників патогенезу РЦУ та РШМ, дія якого реалізується через активацію проліферативних чинників. Наступна таблиця 4.6 демонструє поширеність проявів запального процесу у жінок з ановуляторним механізмом неплідності залежно від виявлених РЦУ.

В групі непадіддя, пов'язаного з порушенням овуляції, поширеність ознак активного запального процесу не перевищувала показник КГ. Водночас, між підгрупами з РЦУ та без ураження цервікального епітелію, в цій групі відмінностей не виявлено. Кількість пацієток з 10, 10-50 та понад 50 лейкоцитів в полі зору в обох підгрупах була однаковою. В обох підгрупах домінували жінки з нормальним вмістом лейкоцитів в полі зору – 64,0 в підгрупі ІА та 64,3% в підгрупі ІВ. Кількість лейкоцитів понад 50 в полі зору виявлено у 9 та 10,7% відповідно. 70,0 та 71,4% жінок відповідно мали нормальну кількість поверхневих злущених епітеліоцитів, не більше третини в кожній підгрупі – значну кількість поверхневого епітелію. 29,6% жінок підгрупи ІА та 32,1% підгрупи ІВ мали запальний процес настільки вираженим, що призводив до появи в мазку проміжних та парабазальних епітеліальних клітин. Тобто запальний процес у таких пацієток не є провідним в розвитку неопластичного ураження епітелію.

Проліферативна дія, що сприяє неопластичній активності ВПЛ у них, може бути спричиненою неадекватними гормональними коливаннями.

Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок з ендокринним непліддям залежно від наявності РЦУ

Ознака	Підгрупа I А (n=100)	Підгрупа I В (n=28)
Лейкоцитів до 10 в п/з	64 (64,0%)	18 (64,3%)
Лейкоцитів 10-50 в п/з	27 (26,0%)	7 (25,0%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	9 (9,0%)	3 (10,7%)
Епітелій поверхневий в помірній кількості	70 (70,0%)	20 (71,4%)
Епітелій поверхневий в значній кількості	30 (30,0%)	8 (28,5%)
Епітелій проміжний/ парабазальний в помірній кількості	23 (23,0%)	7 (25,0%)
Епітелій проміжний/ парабазальний в значній кількості	6 (6,0%)	2 (7,1%)

Як вже було зазначено вище, пацієнтки з трубно-перитонеальним походженням непліддя частіше за всіх інших учасниць дослідження в мікроскопії виділень мали прояви запального процесу – збільшену кількість лейкоцитів та злушеного піхвового епітелію. Це пов'язано саме з запальним походженням спайкового процесу в малому тазу, у тому числі – інфекційного походження. Але розподіл пацієнток цієї групи за наявністю РЦУ, наведений в таблиці 4.7, продемонстрував, що саме наявність РЦУ різного ступеню є асоційованим з поширеністю запальних ознак мікроскопії вагінальних виділень.

Так, понад 50 лейкоцитів в полі зору при мікроскопічному дослідженні виділень було виявлено у 63,4% жінок з РЦУ та у 19,6% без них, значна кількість злушеного поверхневого епітелію – у 76,6% та 48,5% відповіднл. Тому можна зробити висновок, що запальний процес в піхвовому епітелії відіграє важливу роль в патогенезі цервікальних уражень в цій групі.

Таблиця 4.7

Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок з трубно-перитонеальним непліддям залежно від наявності РЦУ

Ознака	Підгрупа II А (n=70)	Підгрупа II В (n=52)
Лейкоцитів до 10 в п/з	29(41,4%) ^μ	3 (5,7%) ^μ
Лейкоцитів 10-50 в п/з	28 (40,0%) ^μ	16(30,7%) ^μ
Лейкоцитів більше 50 в п/з	13(18,6%) ^μ	33 (63,4%) ^μ
Епітелій поверхневий в помірній кількості	10 (14,3%) ^μ	24 (46,2%) ^μ
Епітелій поверхневий в значній кількості	34 (48,5%) ^μ	40(76,9%) ^μ
Епітелій проміжний/ парабазальний в помірній кількості	20 (28,6%) ^μ	40 (76,9%) ^μ
Епітелій проміжний/ парабазальний в значній кількості	6 (8,6%) ^μ	14 (26,9%) ^μ

Примітка μ – відмінності між групами вірогідні

Як демонструє таблиця 4.8, жінки, що мали чоловічі чинники ненастання вагітності, були розподіленими за кількістю лейкоцитів в полі зору піхвових виділень майже однаково, за винятком лейкоцитів більше 50 в полі зору, що було більш поширеною ознакою у жінок з РЦУ – 35,8% та 19,1% з нормальним результатом цитологічного дослідження.

За явищем злуцнення епітелію, підгрупи групи III відрізнялись – частіше було виявлено значну кількість поверхневого епітелію та проміжний злуцений епітелій було виявлено у жінок з РЦУ 57,4% та 35,3% у жінок з нормальним результатом цитологічного дослідження. І хоча відмінності за цими показниками є менш вираженими, ніж в групі трубно-перитонеальної

неплідності, можна стверджувати, що і в цій групі запальний процес має значення для прогресування уражень цервікального епітелію.

Таблиця 4.8

Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок з чоловічими чинниками ненастання вагітності залежно від наявності РЦУ

Ознака	Підгрупа III А (n=68)	Підгрупа III В (n=53)
Лейкоцитів до 10 в п/з	30 (44,1%)	25(47,2%)
Лейкоцитів 10-50 в п/з	18 (26,5%)	14(26,4%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	13(19,1%) ^μ	19 (35,8%) ^μ
Епітелій поверхневий в помірній кількості	45 (66,1%)	23 (43,4%)
Епітелій поверхневий в значній кількості	24 (35,3%) ^μ	29 (54,7%) ^μ
Епітелій проміжний/ парабазальний в помірній кількості	10 (14,7%) ^μ	20 (37,7%) ^μ
Епітелій проміжний/ парабазальний в значній кількості	1 (1,5%)	3 (0,6%)

Примітка μ – відмінності між підгрупами вірогідні

В контрольній групі окреслено відсутність залежності між вираженістю запальних змін та РЦУ (таблиця 4.9), тобто в цій групі розвиток цервікальної патології мало залежить від запального процесу.

Таким чином, поширеність запальних змін піхвового епітелію є різною між підгрупами лише у пацієток з тубо-перитонеальним та чоловічим походженням порушення фертильності, що свідчить про тісний зв'язок між інфекційним процесом в піхві та атиповою трансформацією епітелію.

Таблиця 4.9

**Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок
контрольної групи залежно від наявності РЦУ**

Ознака	Підгрупа КГА (n=88)	Підгрупа КГВ (n=37)
Лейкоцитів до 10 в п/з	68 (77,3%)	24 (67,6%)
Лейкоцитів 10-50 в п/з	18(20,5%)	7(18,9%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	6(6,7%)	2 (5,4%)
Епітелій поверхневий в помірній кількості	68 (77,3%)	24 (64,8%)
Епітелій поверхневий в значній кількості	23 (26,1%)	10 (27,0%)
Епітелій проміжний/ парабазальний в помірній кількості	14 (15,9%)	9 (24,3%)
Епітелій проміжний/ парабазальний в значній кількості	5 (5,7%)	2 (5,4%)

Етіологічним чинником запалення в піхви може виступати як специфічна, так і неспецифічна мікрофлора. Для виявлення неспецифічних аеробних та анаеробних збудників було проаналізовано поширеність в групах результатів мікроскопічного дослідження вагінальних виділень за методом Хей-Айсон. Перевага методу полягає в тому, що на відміну від класичної мікроскопії виділень він дозволяє визначити тип мікроорганізмів, що домінує в екосистемі піхви.

Розподіл пацієнток за ступенем мазку було проаналізовано в межах кожної групи окремо, щоб оцінити потенційну участь його в розвитку РЦУ.

Так, в групі жінок, що звернулись для профілактичного огляду результати було розподілено наступним чином (таблиця 4.10).

Таблиця 4.10

**Результати мікроскопії вагінальних виділень за Хей-Айсон у
пацієнток контрольної групи**

Ступінь	Підгрупа КГА (n=88) [°]	Підгрупа КГВ (n=37) [°]
О	3 (3,4%)	1 (2,7%)
I (нормальний)	57 (64,8%) ^μ	6 (16,2%) ^μ
II (проміжний)	7(7,9%)	4 (10,8%)
III (бактеріальний вагіноз)	10(11,4%) ^μ	14 (37,4%) ^μ
IV (аеробний вагініт)	11 (12,5%) ^μ	12 (32,4%) ^μ

μ – $p < 0,05$ при порівнянні між підгрупами

° $p \leq \alpha_2$ при порівнянні між підгрупами

Таким чином, у жінок, що не мали скарг на порушення фертильності, за нормального стану цервікального епітелію домінує нормальний ступінь вагінальних виділень (68,8%), а у тих, що у них при цитологічному дослідженні було виявлено РЦУ –порівну розподілились бактеріальний вагіноз (37,4%) та аеробний вагініт (32,4%). Іншими словами підтверджено закономірність, що те чи інше порушення мікрофлори піхви порушує нормальну локальну імунну реакцію цервікального епітелію, що сприяє його атипівій трансформації.

Група III демонструє частіші прояви запального процесу, що супроводжували РЦУ, відтак ступінь IV, що свідчить про анаеробний вагініт, був найбільш поширеним результатом в підгрупі ШВ, його було виявлено у 39,6% пацієнток (таблиця 4.11). Проте 37,7% цієї групи мали і нормальний ступінь біоценозу піхви.

В підгрупі, куди входили жінки з порушенням фертильності, пов'язаним з чоловічим чинником, та з нормальним результатом рідинної цитології, провідним ступенем оцінки вагінальних виділень був саме нормальний – його виявлено в 64,7%.

Таблиця 4.11

Результати мікроскопії вагінальних виділень за Хей-Айсон у пацієток з чоловічими чинниками порушеної фертильності

Ступінь	Підгрупа III А (n=68) [°]	Підгрупа IIIВ (n=53) [°]
О	3 (4,4%)	3 (5,7%)
I (нормальний)	44(64,7%) ^μ	20 (37,7%) ^μ
II (проміжний)	8(7,9%)	5 (9,4%)
III (бактеріальний вагіноз)	6 (11,4%)	7 (13,2%)
IV (аеробний вагініт)	7 (12,5%) ^μ	21 (39,6%) ^μ

μ – $p < 0,05$ при порівнянні між підгрупами

° $p \leq \alpha_2$ при порівнянні між підгрупами

Звертає на себе увагу незначна поширеність бактеріального вагінозу у пацієток групи III в цілому, що відповідає показнику підгрупи здорових жінок з нормальною будовою цервікального епітелію.

Оскільки пацієтки групи III не мали виявлених причини жіночої неплідності, такий виражений розподіл залежно від наявності РЦУ може свідчити про взаємний вплив атипової трансформації епітелію та запальним процесом у піхві, що може виступати додатковим патогенетичним чинником порушення фертильності.

Більш вираженою була відмінність між підгрупами в групі II – пацієток з тубо-перитонеальним походженням неплідності (таблиця 4.12). У пацієток групи II відмінність між частотою виявлення аеробного вагініту на тлі нормального цервікального епітелію та на тлі РЦУ перевищила 4 рази (15,7% та 63,4%). Частота бактеріального вагінозу в підгрупі IIВ була значно меншою, ніж в усіх інших підгрупах дослідження (7,7%, в підгрупі II А – 11,4%). Запальний процес, спричинений аеробними збудниками, в групі тубо-перитонеального непліддя виступає поширеним чинником, що супроводжує зміни цервікального епітелію. Цей запальний процес може підтримуватись ІПСШ, що буде наведено нижче. Відтак, нормальний ступінь вагінальних

виділень є мало представленим у жінок з РЦУ (19,2%), в той час як в підгрупі нормального цервікального епітелію такий результат дослідження було виявлено у половини обстежених (51,4%).

Таблиця 4.12

Результати мікроскопії вагінальних виділень за Хей-Айсон у пацієток з тубо-перитонеальними чинниками неплідності

Ступінь	Підгрупа II А (n=70) [°]	Підгрупа IIВ (n=52) [°]
О	2 (2,9%)	1 (1,9%)
I (нормальний)	39 (51,4%) ^μ	10 (19,2%) ^μ
II (проміжний)	10 (14,3%)	3 (5,8%)
III (бактеріальний вагіноз)	8 (11,4%)	4 (7,7%)
IV (аеробний вагініт)	11 (15,7%) ^μ	34 (63,4%) ^μ

^μ – $p < 0,05$ при порівнянні між підгрупами

[°] $p \leq \alpha_2$ при порівнянні між підгрупами

В групі жінок з ендокринною неплідністю співвідношення ступенів мікроскопії виділень було протилежним (таблиця 4.13). Серед жінок групи I сильно вираженою є відмінність між підгрупами за частотою нормального ступеню вагінальних виділень - у жінок з незмінним цервікальним епітелієм це 47%, у жінок з РЦУ – лише 25%. Аналогічна відмінність була властивою всім групам, але якщо в групах II та III РЦУ було асоційовано з домінуванням аеробних мікроорганізмів в піхві, то група ендокринного непліддя відрізнялась переважанням саме анаеробних збудників. Серед жінок з РЦУ III ступінь вагінальних виділень було виявлено у 50%, серед жінок з незмінним цервікальним епітелієм – у 14%. Виявлену закономірність можна пояснити гормональними розладами у пацієток I групи, що порушують нормальну будову вагінального епітелію та умови для життєдіяльності нормальної мікрофлори.

**Результати мікроскопії вагінальних виділень за Хей-Айсон у
пацієнток з ендокринною неплідністю**

Ступінь	Підгрупа I A (n=100) [°]	Підгрупа IB (n=28) [°]
O	4 (4,0%)	1 (3,0%)
I (нормальний)	47 (47,0%) ^μ	7 (25,0%) ^μ
II (проміжний)	28 (28,0%)	3 (10,7%)
III (бактеріальний вагіноз)	14 (14,0%) ^μ	14 (50,0%) ^μ
IV (аеробний вагініт)	11 (11,0%)	1 (3,0%)

μ – $p < 0,05$ при порівнянні між підгрупами

° $p \leq \alpha_2$ при порівнянні між підгрупами

Мікроскопічне дослідження вагінальних виділень демонструє більшу поширеність запальної реакції у пацієнток з тубо-перитонельним непліддям та чоловічими чинниками ненастання вагітності: виявлення понад 50 лейкоцитів в полі зору – в 37,7% та 28,1% відповідно, в контрольній групі – 6,4%, значної кількості злущених поверхневих епітеліальних клітин – 60,7%, 43,8% та 26,4% відповідно. Аналіз розподілу цих показників залежно від наявності РЦУ демонструє, що на тлі тубо-перитонеального непліддя кількість лейкоцитів понад 50 в полі зору виявляють у 63,4% жінок з РЦУ та у 19,6% жінок з нормальною будовою цервікального епітелію, підвищену кількість злущених поверхневих епітеліоцитів – у 76,6% та 48,5% відповідно. В групі жінок, вагітність у яких не наставала з причини чоловічих чинників неплідності, підвищену кількість лейкоцитів в полі зору виявляли в 35,8% на тлі РЦУ та в 19,1% на тлі незміненого епітелію, підвищену кількість злущених епітеліальних клітин – в 57,4% та 35,3% відповідно. У жінок з ендокринним походженням непліддя та жінок контрольної групи відмінностей в результатах мікроскопії виділень залежно від наявності РЦУ не виявлено.

Окреслено чітку залежність між поширеністю нормального ступеню вагінального мазка за Хей-Айсон та наявністю РЦУ. Серед жінок контрольної групи 64,8% учасниць з незмінним цервікальним епітелієм мали I ступінь мікроскопії піхвових виділень та лише 16,2% пацієток з РЦУ, групі ненастання вагітності з причини чоловічих чинників 64,7% та 27,7%, в групі тубо-перитонеальної неплідності – 51,4% та 19,2% та і групі ендокринних причин порушення фертильності – 47,0% та 25,0% відповідно. Пацієнткам з ендокринною неплідністю було властиве домінування анаеробної мікрофлори на тлі РЦУ в 50% (14,0% в підгрупі незміненого цервікального епітелію), а жінкам з тубо-оваріальними та чоловічими чинниками неплідності – аеробної (63,4% та 39,6% проти 15,7 та 12,5%).

Роль запальної реакції в епітелії піхви в якості чинника ризику РЦУ вимагала більш ретельного вивчення поширеності специфічних його збудників (таблиці 4.14- 4.17).

Пацієнтки без скарг на порушення репродуктивної функції (контрольна група) мали таку частоту виявлення ІПСШ (таблиця 4.14). В цій групі найбільш поширеним збудником був *Trichomonas vaginalis*, його було виявлено методом ПЛР у 18,4% пацієток, але частота його виявлення є значно більшою, в підгрупі РЦУ.

Враховуючи виявлені зміни в поширеності запального процесу, очікуваним є більша частота виявлення збудників, що спричинюють ІПСШ, саме в підгрупі з РЦУ, ніж серед жінок без аномальних змін цервікального епітелію. В підгрупі РЦУ 30 з 37 жінок (81,0%) були носіями хоча б одного збудника, 20 (54,1%) – двох та більше збудників, 15 (40,5%) – всіх трьох збудників з досліджених. В підгрупі незміненого цервікального епітелію – лише 14 жінок (15,9%) мали позитивний результат на один із збудників, 5 (5,7%) – два збудники та 3 (3,4%) – всіх трьох. Особливістю всіх перелічених збудників є здатність підтримувати запальний процес в цервікальному епітелії з незначною кількістю симптомів.

Виявлення збудників ПСШ у пацієток контрольної групи

Збудник	Підгрупа КГА (n=88) ^о	Підгрупа КГВ (n=37) ^о
<i>Chlamidia trach.</i>	12 (13,6%) ^μ	8 (21,6%) ^μ
<i>Trichomonas vaginalis,</i>	7 (8,0%) ^μ	16(43,2%) ^μ
<i>Mycoplasma genitalium</i>	10 (7,9%) ^μ	12 (32,4%) ^μ

^μ – $p < 0,05$ при порівнянні між підгрупами

Серед жінок, що звернулись за медичною допомогою у зв'язку з ненастанням вагітності в парі через чоловічі чинники, розподіл був іншим. (таблиця 4.15).

До цієї групи включали жінок, у яких при повному обстеженні не було виявлено ані ендокринних, ані тубо-перитонеальних чинників порушення фертильності. Втім у пацієток цієї групи найбільш поширеним збудником ПСШ була *Chlamidia trach* – його було виявлено у 18,2% учасниць цієї групи, решта збудників мала меншу поширеність. Враховуючи роль *Chlamidia trach.* в розвитку малосимптомного запалення з цервікальному каналі, що супроводжується формуванням антиспермального локального імунітету, можна припустити, що саме цій групі вона може бути частиною патогенезу порушення фертильності, тобто непліддя швидше слід розглядати як хворобу пари, а не окремої особи.

Водночас, у жінок з РЦУ збудник виявляли вдвічі частіше, ніж у пацієток з незміненим цервікальним епітелієм – 26,4% проти 11,7%. В поширеності інших збудників між підгрупами відмінностей не виявлено. Також слід відзначити, що серед пацієток цієї групи з РЦУ ДНК одного з перелічених збудників було виявлено у 19 пацієток (35,8%), двох – у 9 (17,0%), всіх трьох – у 6 (11,3%).

**Виявлення збудників ПСШ у пацієток з чоловічими чинниками
ненастання вагітності**

Збудник	Підгрупа III А (n=68) [°]	Підгрупа III В (n=53) [°]
<i>Chlamidia trach.</i>	8 (11,7%) ^μ	14 (26,4%) ^μ
<i>Trichomonas vaginalis,</i>	7 (10,3%)	6 (11,3%)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	6 (8,8%)	6 (9,%)

μ –p<0,05 при порівнянні між підгрупами

У пацієток з тубо-перитонеальним походженням неплідності *Chlamidia trach.* та *Trichomonas vaginalis* було виявлено з однаковою частотою (таблиця 4.16). Кожна третя пацієтка в цій групі мала позитивний результат ПЛР до одного з цих збудників, в той час як в групі профілактичного огляду частота виявлення *Trichomonas vaginalis* склала 18,4%, а в групі жінок з порушенням фертильності в парі через чоловічі чинники 18,2% жінок були носіями ДНК *Chlamidia trach.* Оскільки одним з механізмів формування непрохідності маткових труб є специфічна запальна реакція, значна поширеність збудників ПСШ мала пояснення.

Водночас чітко окреслено залежність розвитку РЦУ від інфікування *Chlamidia trach* – 26,4% в групі уражень цервікального каналу та 11,7% в групі незміненого цервікального епітелію. Для *Trichomonas vaginalis* такої закономірності виявлено не було, ДНК цього збудника з однаковою частотою було виявлено у жінок з незміненим епітелієм та з РЦУ.

Найбільшою була і частота множинного інфікування в цій групі – в підгрупі незміненого епітелію ДНК хоча б одного збудника було виявлено у 20 жінок (26,0%), двох – у 13 (16,9%), всіх трьох – у 10 (13%) учасниць. В підгрупі РЦУ 25 учасниць (48,1%) мали позитивний результат тестування на ДНК одного із збудників, 14 (26,9%)- двох та 11 (21,2%)- всіх трьох збудників.

**Виявлення збудників ІПСШ у пацієток з тубо-перитонеальною
неплідністю**

Збудник	Підгрупа II А (n=70) ^о	Підгрупа II В (n=52) ^о
<i>Chlamidia trach.</i>	13 (18,5%) ^μ	20 (38,4%) ^μ
<i>Trichomonas vaginalis,</i>	14 (10,3%)	23 (11,3%)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	11 (8,8%)	10 (9,%)

μ –p<0,05 при порівнянні між підгрупами

У жінок з ендокринним походженням неплідності, поширеність позитивного результату виявлення ДНК збудників ІПСШ була значно меншою, ніж серед всіх інших обстежених жінок – таблиця 4.17. Це можна пояснити більш регулярними обстеженнями таких жінок, виявленням та лікуванням ІПСШ на ранніх стадіях. 10,2% учасниць цієї групи мали позитивний результат ПЛР до *Chlamidia trach.*, 8,6% до *Trichomonas vaginalis,* та *Mycoplasma genitalium.* Тобто всі три вивчені збудники ІПСШ було виявлено у жінок з ендокринними причинами неплідності з однаковою частотою, проте лише для *Mycoplasma genitalium* показано збільшену частоту інфікування в підгрупі РЦУ (14,3% проти 7,0% в групі нормального цервікального епітелію).

В групі ендокринної неплідності також було виявлено найменшу частоту поліінфікувань. У 39 жінок цієї групи (30,4%) було виявлено ДНК одного збудника, у 6 (4,7%) – двох збудників та у 4 (3,1%) – всіх трьох збудників.

Виявлення збудників ІПСШ у пацієток з ендокринною неплідністю

Збудник	Підгрупа I А	Підгрупа I В
---------	--------------	--------------

	(n=100) ^o	(n=28) ^o
<i>Chlamidia trach.</i>	10 (10,0%)	3 (10,7%)
<i>Trichomonas vaginalis,</i>	9 (9,0%)	2 (7,4%)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	7 (7,0%)	4 (14,3 %)

μ –p<0,05 при порівнянні між підгрупами

Таким чином, у жінок з тубо- перитонеальним походженням неплідності найбільш часто виявляли збудники, що передаються статевим шляхом - *Chlamidia trach* та *Trichomonas vaginalis*, в групах інших причин порушення фертильності – не більше 18,5%. У пацієток з тубо-перитонеальними та чоловічими чинниками неплідності на тлі уражень цервікального епітелію частіше виявляють *Chlamidia trach.*, у жінок з ендокринним непліддям - *Mycoplasma genitalium*. Поліінфікування є найбільш поширеним явищем в групі тубо- перитонеальної неплідності та є асоційованим з ураженням цервікального епітелію, найменш поширеним – в групі ендокринних причин порушення фертильності.

РОЗДІЛ 5

СТАН ЛОКАЛЬНОГО ЦЕРВІКАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ

Непліддя представляє собою нездатність пари отримати вагітність через 12 місяців регулярного статевого життя без контрацепції. Особливість цього діагнозу полягає саме в тому, що він стосується пари, а не окремо чоловіка або жінки, хоча діагностичний пошук проводиться завжди саме у них. 12,7% жінок репродуктивного віку в світі не отримують запланованої вагітності. Лише 85% всіх пацієнтів з порушенням фертильності мають ідентифіковану його причину, серед яких – овуляторна дисфункція, трубний фактор та чоловічі фактори. Решта 15% пар мають нез'ясовану причину розладів фертильності. До факторів, що знижують фертильність, належать спосіб життя, довкілля, паління, надлишкова вага.

Важливою складовою успішної реалізації репродуктивної функції є біоценоз піхви та цервікальний слиз. Як було показано в попередніх розділах, біоценоз піхви є переважно зміненим у жінок з порушеною фертильністю, від переважання анаеробної мікрофлори в групі жінок з ендокринним непліддям до значного домінування аеробної мікрофлори в групах тубо-оваріальної неплідності та жінок, відсутність вагітності у яких була пов'язаною з розладами репродуктивної функції їх чоловіків. Крім того, жінкам з тубо-перитонеальною неплідністю була властивою висока частота інфікування одним або кількома видами збудників, що передаються статевим шляхом.

Зміни мікрофлори піхви, відтак зміни реакції її вміст, можуть порушувати фертильність за рахунок зростання вмісту в цервікальному слизові фактору некрозу пухлини (TNF) та γ -інтерферону (IFN γ). Власне, вміст саме цих чинників було виявленим підвищеним в цервікальному слизі жінок з непліддям, причину якого не з'ясовано. Механізми, за рахунок яких прозапальні цитокіни в слизі перешкоджають заплідненню, остаточно не з'ясовано, припускають, що це пов'язано з підвищеною активністю

натуральних кілерів. Вміст цервікального каналу, крім слизу, також має в своєму складі численні фактори локальної імунної відповіді – секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази, кольпопектин, лактоферин (Л), епітеліальний β -дефензин, що регулюють запальну реакцію. В умовах хронічного запального процесу крипти цервікального каналу секретують слиз зі значно зменшеною в'язкістю, що ускладнює рух сперматозоїдів.

Водночас, поширеність різного ступеню тяжкості цервікальних уражень є також досить високою, і так само в їх патогенезі важливу роль відіграють фактори локальної імунної відповіді. 99% всіх випадків цервікального раку є асоційованими з вірусом папіломи людини (ВПЛ), важливу роль відіграє спільне інфікування з вірусом простого герпесу. Продемонстровано, що висока концентрація прозапальних цитокінів в цервікальному слизі сприяє вірусній трансформації сквамозного епітелію, а само клітини з явищами атипії мають здатність виділяти прозапальні інтерлейкіни (ІЛ). D.Osaigwu et al (2019) в статті, присвяченій вмісту прозапального ІЛ-8 в матеріалі, набраному для проведення ПАП-тесту методом рідинної цитології, порівняли імунну систему з протипожежною охороною, яка намагається ізолювати пожежу, тобто запальний процес, від поширення. Для цього відбувається міграція імунокомпетентних клітин до вогнища ураження, відтак- інтенсивний синтез прозапальних месенджерів. Втім обов'язковою компонентою будь-якої запальної реакції є стимуляція проліферації клітин, яка у уражених ВПЛ сквамозних клітинах, із скомпроментованою здатністю до апоптозу, стає поштовхом до атипової трансформації.

ІЛ – 8 – один з провідних цитокінів прозапальної дії, активність якого реалізується шляхом стимуляції нейтрофілів, макрофагів та інших місцевих імунокомпетентних клітин. Для прогресування атипової трансформації клітин при РЦУ важливе значення має також його ангіогенна активність.

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази (СІЛП) – один з локально активних чинників, що впливає на імунну запальну реакцію. Його гіперпродукція є відповіддю на місцевий імунний запальний процес. Невелика

за розмірами серинова пептидаза має дуже широкий спектр дії – пригнічує синтез прозапальних цитокінів, нейтрофільну інфільтрацію тканин тощо. Такий широкий спектр дії пов'язано з властивістю молекули проникати в ядро імунокомпетентних клітин та пригнічувати експресію генів, які регулюють вказані процеси. Іншими словами, зростання чинника при запальному процесі є спробою обмежити його активність, тобто маркером його надмірності.

Таким чином, активація локальної запальної реакції є властивою рисою як непліддя, так і РЦУ, дослідження їх взаємного впливу може мати значення для підвищення ефективності лікування обох станів.

Таблиця 5.1

Вміст ІЛ -8 в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення ІЛ -8, pg/ml
Підгрупа I A (n=100)	302,3±34,07*
Підгрупа I B (n=28)	558,3±40,19 ^{α*}
Підгрупа II A (n=70)	838,8±57,27 ^α
Підгрупа II B (n=52)	787,8±61,01 ^α
Підгрупа III A (n=68)	659,9±29,82 ^α
Підгрупа III B (n=53)	878,8±98,4,3 ^α
ГКА (n=88)	289,4±19,0,7
ГКВ (n=37)	456,6±35,30*

Примітка * відмінності між підгрупами в межах групи є вірогідними

^α відмінність з ГКА є вірогідною

Виявлення патології плоского цервікального епітелію відбувається скринінгово методом рідинної та традиційної цитології, рідинна цитологія є більш чутливою для цього. Перевагою методу є можливість отримання розчину, що містить не лише клітини епітелію, але й численні чинники цервікального слизу, що відіграють роль в регуляції клітинної проліферації у тому числі. Саме в такому розчині було визначено вміст маркерів запального

процесу у жінок з непліддям залежно від наявності у них РЦУ. Так, істотні відмінності було виявлено в концентрації ІЛ -8 (таблиця 5.1).

В нормальних умовах клітини слизової оболонки секретують невелику кількість ІЛ-8. Такі нормальні умови функціонування цервікального епітелію можемо спостерігати у пацієток контрольної групи, що не мають скарг на ненастання вагітності і у яких не виявлено РЦУ (таблиця 5.1). Втім, всі підгрупи з РЦУ мали вміст ІЛ-8, що вірогідно перевищував показник. Z.Vahedpour виявили значне зростання цього ІЛ в шийці матки при різного ступеню цервікальних ураженнях. Проте в даному дослідженні у пацієток з непліддям трубно-перитонеального та чоловічого походження вміст цього чинника в матеріалі, взятому для проведення рідинної цитології, був значно підвищеним, як за РЦУ, так і без них. При порівнянні підгруп між собою було показано, що в підгрупах В вміст його був більшим, ніж в підгрупах А лише в групі контролю та в групі ендокриного походження непліддя.

Виявлене значне збільшення локального вмісту ІЛ –8 у жінок з непліддістю трубно-перитонеальною та чоловічою непліддістю, а особливо – на тлі РЦУ, можна розглянути в подвійному розрізі. Так, показано роль фактора у стимуляції проліферації клітин, що у випадку порушеного апоптозу може мати туморогенну дію. Водночас, H.Malvezzi et al (2019) вивчали зв'язок з між концентрацією ІЛ-6 та ІЛ-8 в сироватці та перитонеальній рідині у жінок з ендометріозом та непліддям та хронічним тазовим болем. Попри запальне походження больового синдрому при ендометріозі та прозапальну активність обох цитокінів, пряму залежність було показано саме для непліддя, а не для хронічного тазового болю. R.Adamczak et al (2022) вивчали вміст прозапальних цитокінів в фолікулярній рідині, отриманій у 40 жінок при пункції фолікула в рамках циклу ДРТ. Було показано негативну залежність між вмістом ІЛ – 8 в ній та кількістю отриманих якісних ембріонів. Тобто стимульована запальним процесом надлишкова продукція ІЛ 8 є одним з чинників, що відіграє роль у комплексному патогенезі порушеної фертильності.

Наступним цитокіном, вміст якого було досліджено в цервікальному слизі пацієток з різними механізмами неплідності залежно від наявності РЦУ, був ІЛ-6 (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Вміст ІЛ -6 в цервікальному слизі обстежених пацієток

Підгрупа	Значення ІЛ-6, pg/ml
Підгрупа I A (n=100)	135,7±44,05*
Підгрупа I B (n=28)	347,5±34,52 ^{α*}
Підгрупа II A (n=70)	188,6±65,43*
Підгрупа II B (n=52)	298,0±49,03 ^{α*}
Підгрупа III A (n=68)	114,1±89,83*
Підгрупа III B (n=53)	321,4±88,46 ^{α*}
ГКА (n=88)	134,6±19,02
ГКВ (n=37)	289,6±25,36*

Примітка * відмінності між підгрупами в межах групи є вірогідними

α відмінність з ГКА є вірогідною

Пацієтки контрольної групи без ураження цервікального епітелію мали цервікальну концентрацію ІЛ -6 в межах 134 pg/ml, проте наявність РЦУ підвищує цей показник вдвічі. На відміну від ІЛ-8, в усіх групах обстежених підвищений вміст чинника був властивим лише тим підгрупам, у яких було виявлено супутні ураження цервікального епітелію. Іл-6 – потужний прозапальний медіатор, що бере участь в реалізації системних реакцій. Його дія реалізується через стимуляцію В-клітин, а також посилений синтез печінкових білків гострої фази, гемопоетинів. J Yan et al (2020) показали, що підвищена концентрація саме цього цитокіну є найбільш показовою ознакою перитонеальної рідини при трубному генезі непліддя. G.Incognito et al.(2023) вивчали вміст ІЛ – 6 в фолікулярній рідині та ендометрії хворих з

ендометріозом, показавши прогностичне значення цього показника щодо порушення фертильної функції. Попри це в даному дослідженні не виявлено значного підвищення локальної концентрації чинника в цервікальному слизі на тлі непліддя. РЦУ супроводжуються підвищеним вмістом ІЛ – 6 в шийці матки, як і ІЛ-8, що виступає як свідченням запального процесу, так і безпосереднім чинником атипової трансформації клітин.

Наступним показником локальної відповіді, що його було вивчено, був СІЛП. Відмінність його від інших чинників полягає саме у здатності регулювати надмірне утворення інших прозапальних чинників (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Вміст секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення СІЛП, pg/ml
Підгрупа I А (n=100)	328,9±14,51 ^α
Підгрупа I В (n=28)	379,4±45,21 ^α
Підгрупа II А (n=70)	324,61±64,23 ^α
Підгрупа II В (n=52)	398,7±76,13 ^α
Підгрупа III А (n=68)	314,1±59,43 ^α
Підгрупа III В (n=53)	323,4±68,56 ^α
ГКА (n=88)	144,8±10,17
ГКВ (n=37)	389,5±15,16 [*]

Примітка * відмінності між підгрупами в межах групи є вірогідними

α відмінність з ГКА є вірогідною

На відміну від ІЛ – 6 показники СІЛП були підвищеними в цервікальному слизі в усіх підгрупах пацієнток з непліддям, відмінностей між підгрупами не виявлено. Якщо високий вміст ІЛ-8 в цервікальному слизі всіх пацієнток II та III групи можна пояснити саме запальним процесом як однією із складових порушення фертильності, то пацієнтки з ендокринним Н не мають такої

складової I.Madendag et al. (2020) вивчали вміст СІЛП в цервікальному слизі 50 жінок з Н нествановленого походження. У жінок з порушеною репродуктивною функцією цервікальна концентрація чинника була статистично вірогідно вищою, ніж у здорових жінок контрольної групи. T.Samejiima et al.(2021) показали навіть роль чинника в процесах ремоделювання шийки матки напередодні пологів, у тому числі – передчасних, що має чітку кореляцію з вмістом прозапальних цитокінів та ефективно пригнічується екзогенним прогестероном. Тобто СІЛП може мати самостійне значення як чинник порушеної здатності до реалізації репродуктивної функції. Водночас, V.Ajila et al (2019) показали, що у пацієнтів з передраковими змінами та раком слизової ротової порожнини сироваткова концентрація СІЛП є значно вищою, ніж у пацієнтів групи контролю. Автори пояснюють це можливою пропуклинною активністю, пов'язуючи її саме із здатністю його втручатись в роботу клітинного ядра.

Наступним фактором імунного захисту, що його було досліджено у пацієток з порушеною фертильною функцією, був лактоферин – таблиця 5.4

Таблиця 5.4

Вміст лактоферину в цервікальному слизі обстежених пацієток

Підгрупа	Значення лактоферину, ng/ml
Підгрупа I A (n=100)	20,8±3,44 ^α
Підгрупа I B (n=28)	19,9±2,52 ^α
Підгрупа II A (n=70)	28,6±4,32 ^α
Підгрупа II B (n=52)	16,6±8,23 ^α
Підгрупа III A (n=68)	24,3±5,93 ^α
Підгрупа III B (n=53)	13,6±6,34 ^α
ГКА (n=88)	64,8±8,23
ГКВ (n=37)	43,5±15,16

Примітка ^α відмінність з ГКА є вірогідною

Як наведено в таблиці, вміст лактоферину був вірогідно нижчим у всіх пацієток з непліддям, незалежно від його походження. Лактоферин - один з потужних протеїнів людського організму, що поєднує в собі антибактеріальну, противірусну, протипухлинну, протигрибкову та протизапальну дію. Провідний механізм дії лактоферину полягає к пригніченні утворення прозапальних цитокінів, також у зв'язуванні ліпополісахариду. E.Massa et al. (2021) досліджували вміст Л в цервікальному слизі пацієток в рамках підготовки до ДРТ та показали, що знижений рівень цього чинника є асоційованим з невдалими спробами трансферу ембріона. З точки зору фертильності, цей чинник обмежує надмірну прозапальну реакцію цервікального слизу. Тенденція до зниження його у всіх групах з непліддям свідчить про універсальність цієї реакції, однак для з'ясування зв'язку її з запальною реакцією на тлі РЦУ було обчислено коефіцієнт кореляції Пірсона між концентрацією лактоферину та ІЛ – 8 в межах кожної підгрупи (таблиця 5.5).

Таблиця 5.5

Кореляція між цервікальною концентрацією ІЛ-8 та лактоферину

Підгрупа	Коефіцієнт кореляції Пірсона
Підгрупа I A (n=100)	- 0,124
Підгрупа I B (n=28)	- 0,679
Підгрупа II A (n=70)	- 0,281
Підгрупа II B (n=52)	- 0,744
Підгрупа III A (n=68)	- 0,308
Підгрупа III B (n=53)	- 0,691
ГКА (n=88)	- 0,762
ГКВ (n=37)	- 0,733

Таким чином, в групі жінок з непорушеною фертильною функцією на тлі більш високих значень лактоферину спостерігається негативний, але виражений кореляційний зв'язок - зі зменшенням вмістом лактоферину зростає концентрація ІЛ-8. Це виявлено як у жінок без патології цервікального епітелію, так і з РЦУ. Натомість у всіх групах неплідності на тлі притаманного всім підгрупам зниженого вмісту лактоферину таку виражену кореляцію виявлено лише для підгруп з РЦУ. Можна зробити висновок, що у пацієнок з неплідністю зниження функцій цервікального слизу, необхідних для реалізації фертильності на тлі РЦУ є асоційованим із запальним процесом, що необхідно враховувати при складанні плану лікування.

Таким чином, вміст ІЛ-8 в цервікальному слизі є вірогідно вищим у жінок з непліддям трубно-перитонеального (838 pg/ml) та чоловічого непліддя (659,9 pg/ml), ніж у здорових жінок (289,4 pg/ml) та у жінок з ендокринним непліддям (302,3 pg/ml). Проте навіть у них за наявності ураження цервікального епітелію спостерігають зростання вмісту цього прозапального чинника до 456,6 pg/ml та 558,3 pg/ml. Натомість зростання прозапального ІЛ-6 виявлено лише у жінок з ураженням цервікального епітелію. Вміст секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази в цервікальному слизі було підвищено у всіх пацієнок з непліддям, незалежно від його причини (від 314,1 pg/ml до 398,9 pg/ml), в групі здорових жінок – 144,8 pg/ml. Вміст лактоферину в слизі цервікального каналу було знижено у всіх пацієнок з порушеною фертильністю (від 13,6 pg/ml до 28,6 pg/ml) , в групі здорових жінок – 64,8 pg/ml. Лише у пацієнок з супутніми цервікальними ураженнями виявлено значний негативний кореляційний зв'язок між вмістом лактоферину та ІЛ-8.

Матеріали даного розділу отримали висвітлення у публікації:

Середа К.В. (2023). Стан локального цервікального імунітету у жінок з непліддям. Український журнал здоров'я жінки, №5 (168),: 28-33; doi 10.15574/HW.2023.168.28.

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВАКЦИНАЦІЇ У ЛІКУВАННІ РАННІХ ЦЕРВІКАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ У ЖІНОК З НЕПЛІДНІСТЮ РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ

6.1 Лабораторна оцінка ефективності вакцинації

Неплідність – ненастання вагітності в парі протягом 12 місяців активного статевого життя, що вражає близько 10% пар на планеті. Причинами неплідності можуть виступати особливості жіночого організму, чоловічого та їх поєднання. Неплідність в 57,5% має первинний характер (вагітностей ніколи не було) та в 42,5% - вторинний (є вказівка на вагітність в минулому, незалежно від її наслідку). Жіночі чинники неплідності включають синдром полікістозних яєчників та запальні захворювання органів малого тазу, що спричинюють порушення прохідності маткових труб. Цікаво, що неплідність в парах, одружених менше 5 років, переважно є асоційованою з овуляторною дисфункцією, а в парах, одружених понад 5 років – трубно-перитонеального походження. В 20-30% випадків причини неплідності залишаються нез'ясованими, серед потенціальних етіологічних чинників в таких випадках – невідповідність овуляції вікnu фертильності ендометрія, а також інші молекулярні особливості регуляції функції репродуктивної системи. Слід також враховувати особливе значення кислотності вагінального вмісту та характеристиками цервікального слизу, як двох середовищ, які забезпечують підтримку фертильності сперми. Так, оптимальним рН вагінального вмісту є значення від 7,0 до 8,5, а редукцію життєздатності сперматозоїдів спостерігають при його значенні менше 6,0.

РЦУ є поширеною патологією репродуктивного віку, включаючи цервікальну інтраепітеліальну неоплазію (CIN) I – III ступеню, а також неінвазивну стадію раку шийки матки. Частота РЦУ в країнах Європи сягає 6-7% (20), в країнах Африки – 12-13%, Латинської Америки -16%. Більше

95% всіх випадків РЦУ є патогенетично асоційованими з вірусом папіломи людини (ВПЛ). РЦУ можна розглядати як інтегральний результат порушеної взаємодії гормональної та імунної регуляції, також в їх розвитку відіграють роль розлади біоценозу піхви. Саме гормональні та імунні розлади, запальні захворювання статевих органів є і провідними причинами неплідності. Онкогенна дія ВПЛ базується на здатності його включатись в геном клітини цервікального епітелію, впливаючи на цикл поділу клітин, водночас уникаючи системної імунної відповіді. Зміни локального імунітету, властиві ураженню ВПЛ полягають, зокрема, у зростанні вмісту прозапальних ІЛ. Враховуючи визнану роль запального процесу в якості невірусного чинника канцерогенезу, не дивно, що вміст ІЛ прозапальної дії зростає на тлі РЦУ та цервікального раку. Так, Naik S. et al (2016) продемонстрували, що в клітинах біоптатів цервікального епітелію з передраковими та злоякісними змінами, експресія ІЛ – 6 є підвищеною.

Натомість порушення фертильності також супроводжується порушенням цитокінового балансу, як було показано в попередньому розділі. Сучасний погляд на лікування РЦУ передбачає усунення запальної реакції, хірургічне видалення ураженої ділянки та вакцинацію проти ВПЛ. Raavonen J. Et al. ще 2009 року зазначили, що масова вакцинація підлітків до початку статевого життя має високу ефективність стосовно інфікування вірусом, а от вакцинація вже на тлі інфекції, що персистує, не має доказів щодо активності вірусного процесу.

2001 року імунологічними дослідженнями було продемонстровано, що з вакцинація є більш імуногенною на системному рівні, ніж сама взаємодія з вірусом папіломи людини. Вакцинація проти ВПЛ забезпечує ефективний захист від інфікування новими штамми та реінфекції попередніми. Іншою площиною є здатність вакцинації, виконаної як до інфікування ВПЛ, так і на тлі інфекційного процесу, попереджати розвиток РЦУ та цервікального раку. Деякі обсерваційні дослідження вказують на зниження до 80% рецидиву

тяжкої CIN після виконаної конізації на тлі одночасно проведеної вакцинації, інші публікації такого не підтверджують.

Механізм протективної дії вакцинації полягає у формуванні стійкої циркуляції антитіл до вірусів папіломи людини. ВПЛ вражає сквамозний епітелій, тому для проникнення його частинок до базальної мембрани обов'язково супроводжується мікротравмою та активацією неспецифічної запальної відповіді, а необхідним фактором патогенезу для цього є білок вірусу L1. Антитіла до цього білка, що утворюються при активації системної імунної відповіді, попереджують як проникнення вірусу до базальної мембрани, тобто персистенцію вірусу в епітелії, так і пов'язану з цим запальну реакцію.

Стан цервікального епітелію є інтегральним показником здоров'я організму, оскільки на нього впливають і гормональна регуляція, і стан імунного балансу, і протиінфекційна стійкість організму. В нашому дослідженні Пацієток з неплідністю, у яких при обстеженні було виявлено РЦУ було розподілено на групи наступним чином: 28 жінок підгрупи ІВ мали неплідність ендокринного походження, 52 пацієнтки підгрупи ІІВ мали неплідність тубо-оваріального походження та 53 пацієнтки групи ІІІВ - з чоловічими чинниками неплідності у шлюбі. Після проведеного лікування, що включало елімінацію інфекційних збудників та ексцизійний метод лікування, пацієнткам було виконано вакцинацію 2 –компонентною вакциною проти онкогенних штамів ВПЛ. За цією ознакою пацієток було розподілено на підгрупи - пацієнтки підгруп В.1 отримували лише традиційне лікування, підгруп В.2 – традиційне лікування з вакцинацією. Підгрупа ІВ1 включала 13 пацієток, підгрупа І В2 – 13, ІІВ1- 28, ІІ В2 – 24, ІІІ В1- 27, ІІІ В2- 26 пацієток. Випадки цервікального раку до дослідження не включено.

Першим критерієм ефективності запропонованого лікування була динаміка результатів рідинної цитології через 12 та 18 місяців після виконаного лікування (таблиця 6.1).

Динаміка результатів рідинної цитології після курсу лікування в групі ендокринної неплідності

Результат рідинної цитології	Підгрупа IB1 (n=15)		Підгрупа I B2 (n=13)	
	12 міс	18 міс	12 міс	18 міс
NSIL	14 (93,3%)	11 (73,3%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)
ASCUS	1 (6,7%)	3 (16,7%)	-	-
LSIL	-	1 (6,7%)	-	-

Незначна кількість спостережень з РЦУ в групі ендокринної неплідності не дозволяє робити статистично значимих висновків про динаміку змін цервікального епітелію. У жодної жінки підгрупи жінок з ендокринним походженням неплідності протягом 18 місяців спостереження не було виявлено тяжкої дисплазії (HSIL). Лише одна пацієнтка підгрупи традиційного лікування через 18 місяців мала цитологічне заключення LSIL та 3 – ASCUS. Серед пацієнок, що крім традиційного лікування отримували вакцинацією двохвалентною вакциною, протягом 18 місяців спостереження не виявлено жодного випадку РЦУ.

Більша кількість пацієнок з РЦУ в групі жінок з тубо-перитонеальним походженням неплідності надала статистичної значимості відмінностям в ефективності лікування залежно від запропонованої методики (таблиця 6.2).

У жінок з перитонеальним походженням неплідності, які отримували традиційне лікування, нормальний результат цитології через 12 місяців після лікування мали 71,4% пацієнок, а через 18 місяців – 53,6% (відмінність в динаміці показника є вірогідною). 13 жінок цієї підгрупи протягом 18 місяців мала того чи іншого ступеню тяжкості, а у однієї пацієнтки було виявлено тяжку дисплазію. В підгрупі, де лікування було доповнено вакцинацією, через

18 місяців після лікування лише 3 пацієнтки мали РЦУ, випадків тяжкої дисплазії не було.

Таблиця 6.2

Динаміка результатів рідинної цитології після курсу лікування в групі тубо-перитонеальної неплідності

Результат рідинної цитології	Підгрупа ІВ1 (n=28)		Підгрупа ІІ В2 (n=24)	
	12 міс	18 міс	12 міс	18 міс
NSIL	20 (71,4%) ^{βμ}	15 (53,6%) ^{βμ}	23 (95,8 %) ^β	21 (87,5%) ^β
ASCUS	7 (25,0%) ^β	8 (28,5%) ^β	1 (4,2%) ^β	2 (8,3%) ^β
LSIL	2 (7,1%)	4 (6,7%)	-	1 (4,2%)
HSIL	-	1 (3,6%)	-	-

Примітка β відмінність в межах підгрупи ІІ є вірогідною, $p \leq 0,05$
 μ відмінність в динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$

Аналогічну тенденцію виявлено у пацієток, непліддя у яких було асоційованим з чоловічими факторами (таблиця 6.3).

Таблиця 6.3

Динаміка результатів рідинної цитології після курсу лікування в групі жінок із пар з чоловічим чинником неплідності

Результат рідинної цитології	Підгрупа ІІІВ1 (n=27)		Підгрупа ІІІ В2 (n=26)	
	12 міс	18 міс	12 міс	18 міс
NSIL	19 (70,4%) ^{βμ}	19 (70,4%) ^{βμ}	23 (95,8 %) ^β	21 (87,5%) ^β
ASCUS	7 (25,9%) ^β	6 (22,2%) ^β	1 (4,2%) ^β	2 (8,3%) ^β
LSIL	1 (3,7%)	2 (7,4%)	-	1 (4,2%)

Примітка β відмінність в межах підгрупи ІІ є вірогідною, $p \leq 0,05$
 μ відмінність в динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$

На тлі традиційного лікування у пацієток з таким походженням неплідності через 12 та 18 місяців після лікування 70,4% жінок мали

нормальний результат цитологічного дослідження, у решти було повторно виявлено того чи іншого ступеню РЦУ – через 12 місяців це було переважно заключення ASC-US (25,9%), через 18 місяців до 7,4% зростає частка легкого ураження сквамозного епітелію. В групі, де додатково було застосовано вакцинацію, через рік спостереження лише одна пацієнтка мала атипові клітини нез'ясованого походження, а через 18 місяців заключення ASC-US мали 8,3% пацієнток, LSIL- 4,2% пацієнток цієї підгрупи.

Таким чином, на рівні цитологічного дослідження додавання вакцинації двохвалентною вакциною проти ВПЛ дозволяло підвищити ефективність лікування РЦУ у жінок з тубо-перитонеальною неплідністю та з чоловічими чинниками порушення фертильності.

На етапі включення до дослідження показники імунного балансу жінок з РЦУ мали вірогідні відмінності від групи здорових жінок. Зокрема, ІЛ- 8 – потужний чинник цервікального імунітету ІЛ-8. Підвищення його вмісту у відповідь на активацію запальної реакції призводить до стимуляції його рецепторів, що призводить до клітинної проліферації, міграції, інвазії та ангиогенезу, тобто є складовою процесу канцерогенезу.

Пацієнтки з РЦУ та різним походженням неплідності мали підвищений вміст ІЛ-8 в цервікальному слизі. В фізіологічних умовах клітини цервікального епітелію продукують ІЛ-8, його роль є значною в дозріванні шийки матки в процесі вагітності, як при передчасних, так і при своєчасних пологах. У всіх пацієнток з РЦУ та непліддям виявлено підвищені концентрації ІЛ-8, що можна пояснити саме запальною реакцією у відповідь на інфікування ВПЛ. Зростання цервікальної концентрації ІЛ-8 супроводжується більшою частотою втрат в циклах ДРТ. Після курсу антибактеріальної та протизапальної терапії, хірургічного лікування у разі необхідності, пацієнток було розподілено залежно від виконання вакцинації проти ВПЛ та досліджено у них динаміку запальних маркерів через 3 та 6 місяців після завершення основного лікування.

Динаміка вмісту ІЛ -8 в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення ІЛ -8, pg/ml		
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
Підгрупа I B1 (n=15)	602,3±64,07	493,5±34,12 ^μ	434,7±23,91 ^β
Підгрупа I B2 (n=13)	518,3±49,29	413,9±32,19 ^μ	213,4±34,21 ^{βμ}
Підгрупа II B1 (n=28)	738,9±47,27	589,4±17,23 ^μ	476,9±18,92 ^β
Підгрупа II B2 (n=24)	687,7±66,11	487,7±66,11 ^μ	223,6±21,19 ^{βμ}
Підгрупа III B1 (n=27)	769,2±34,82	499,6±24,18 ^μ	399,1±24,28 ^β
Підгрупа III B2 (n=26)	898,8±86,43	388,4±36,13 ^μ	256,4±13,38 ^{βμ}

Примітка ^β відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

^μ відмінність в динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$

В результаті проведеного протизапального курсу та хірургічної деструкції ураженого епітелію вже через 3 місяці спостерігаємо тенденцію до зниження вмісту прозапального ІЛ -8 в усіх групах неплідності (таблиця 6.4). Натомість через 6 місяців після курсу протизапальної терапії у пацієнток, що додатково отримали вакцинацію від ВПЛ, виявлено більш істотне зниження концентрації чинника, ніж в підгрупі традиційного лікування. Саме підгрупах вакцинації динаміка зниження ІЛ-8 в цервікальному слизі є статистично вірогідною, незалежно від причини неплідності. Основним джерелом продукції ІЛ-8 є клітини циліндричного епітелію, тому усунення вогнища запалення на поверхні сквамозного епітелію формує більш сприятливі обставини для реалізації репродуктивної функції, у тому числі – для підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій.

Аналогічну закономірність має концентрація іншого запального цитокіну – ІЛ-6 в цервікальному слизі. На відміну від ІЛ-8, він має переважно системне походження, більш потужний вплив на інших учасників системної запальної реакції. Зокрема, при неплідності, показано прогностичне значення вмісту його в фолікулярній рідині щодо успішності циклів ДРТ. ІЛ-6 на тлі РЦУ має

втричі більшу концентрацію в цервікальному слизі незалежно від походження непліддя, що є водночас і наслідком інфекційного процесу, і патогенетичним чинником активності цервікальної трансформації, і складовою складного механізму порушення фертильності.

Таблиця 6.5

Динаміка вмісту ІЛ - 6 в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення ІЛ -6, pg/ml		
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
Підгрупа I B1 (n=15)	335,8±29,12	238,4±19,24 ^μ	134,9±13,34 ^μ
Підгрупа I B2 (n=13)	397,3±28,23	267,3±18,16 ^μ	124,6±21,14 ^μ
Підгрупа II B1 (n=28)	289,3±45,33	296,7±35,14 ^μ	136,8±11,27 ^μ
Підгрупа II B2 (n=24)	299,0±49,25	278,9±19,15 ^μ	143,9±35,34 ^μ
Підгрупа III B1 (n=27)	316,8±79,33	219,7±26,13 ^μ	139,8±18,67 ^μ
Підгрупа III B2 (n=26)	345,3±82,36	245,8±22,18 ^μ	156,8±23,49 ^μ

Примітка ^μ відмінність в динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$

На відміну від ІЛ-8, ІЛ-6 має більш системну стимуляцію секреції. Його зростання в цервікальному слизі було виявлено у всіх пацієнток з РЦУ та непліддям. На тлі проведеного лікування у всіх пацієнток відмічено зниження концентрації показника, через 6 місяців він став відповідним показнику групи здорових жінок. Таким чином, усунення вогнища ураження цервікального епітелію дозволяло на тривалий час усунути системний характер запальної реакції, але цього недостатньо для зменшення локальної запальної реакції.

Ще одним маркером запального процесу є СІЛП, що має специфічний вплив на реалізацію імунної реакції. Секреція інгібітора значно активується в процесі запалення, особливо на поверхнях слизових оболонок, слизової цервікального каналу зокрема. Інгібітор має властивість посилювати цервікальну антиспермальну реакцію. При порівнянні вмісту СІЛП в слизі цервікального каналу жінок з порушеною репродуктивною функцією та здорових жінок, у перших цервікальна концентрація фактора була виявляється

вірогідно, ніж показник здорових жінок. Чинник відіграє роль в процесі ремоделювання шийки матки в пологах, передчасних – зокрема, завдяки чіткій кореляції з вмістом прозапальних цитокінів та ефективно пригнічується екзогенним прогестероном. Тобто СІЛП може мати самостійне значення як чинник порушеної здатності до реалізації репродуктивної функції.

Таблиця 6.7

Динаміка вмісту секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення СІЛП, pg/ml		
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
Підгрупа I B1 (n=15)	328,8±24,5	228,7±12,43 ^μ	211,4±13,65 ^β
Підгрупа I B2 (n=13)	359,8±55,11	258,8±25,23 ^μ	121,3±4,91 ^{βμ}
Підгрупа II B1 (n=28)	314,81±24,26	231,48±14,16 ^μ	247,6±17,89 ^β
Підгрупа II B2 (n=24)	368,9±36,23	236,8±26,13 ^μ	122,3±9,19 ^{βμ}
Підгрупа III B1 (n=27)	324,1±49,23 ^α	232,4±14,92 ^μ	239,9±14,28 ^β
Підгрупа III B2 (n=26)	327,8±48,59 ^α	232,7±12,85 ^μ	125,6±9,81 ^{βμ}

Примітка β відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

μ відмінність в динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$

Через 3 місяці після завершення лікування у всіх пацієнток спостерігали зниження концентрації СІЛП в цервікальному слизі, що є проявом реакції імунної системи на запальну реакцію та водночас патогенетичним чинником порушення репродуктивної функції. Натомість лише на тлі вакцинації проти ВПЛ у пацієнток з непліддям через 6 місяців від завершення протизапальної терапії виявлено нормалізацію концентрації показника до значення здорових вагітних. Попри патогенетично спрямовану дію, курс протизапальної терапії не дозволяє повноцінно пригнічувати запальну реакцію цервікального слизу на тлі -РЦУ, що може бути пов'язаним з персистенцією ВПЛ-інфекції.

Лактоферин (ЛФ) – білок, що зв'язує залізо, належить до маркерів запального процесу, його зростання одночасно із збільшенням вмісту ІЛ- 6 в цервікальному слизі відмічали у жінок з первинною неплідністю невідомого походження, при цьому саме ЛФ відводять роль в патогенезі цервікальних імунних розладів. Його збільшений вміст було виявлено у всіх пацієнток з неплідністю та РЦУ при порівнянні зі здоровими жінками.

Аналогічну закономірність виявлено і для лактоферину – чинника неплідності, підвищення секреції якого є безпосередньо пов'язаним з запальною реакцією, його було виявлено у пацієнток з РЦУ на порушенням фертильності різного генезу.

Таблиця 6.8

Динаміка вмісту лактоферину в цервікальному слизі обстежених пацієнток

Підгрупа	Значення ІЛ -8, ng/ml		
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
Підгрупа I B1 (n=15)	18,8±2,34	19,2±3,45	5,1±2,53 ^μ
Підгрупа I B 2(n=13)	21,3±2,19	20,7±3,94	4,3±4,91 ^μ
Підгрупа II B1 (n=28)	28,6±4,32	23,5±8,19	22,6±7,11 ^β
Підгрупа II B2 (n=24)	16,6±8,23	19,8±4,12	4,1±1,12 ^{βμ}
Підгрупа III B1 (n=27)	24,3±5,93	24,3±5,93	23,6±4,12 ^β
Підгрупа III B2 (n=26)	13,6±6,34	13,6±6,34	3,6±9,81 ^{βμ}

Примітка β відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

μ відмінність в динаміці є вірогідною, $p \leq 0,05$

На тлі протизапальної терапії відмічено незначне зниження вмісту лактоферину, вміст якого був підвищеним у всіх жінок з РЦУ, відтак в динаміці саме цього показника відмічено відмінності залежно від походження неплідності. На тлі виконаної вакцинації через 6 місяців після завершення терапії спостерігаємо зниження вмісту лактоферину до показника контрольної групи у пацієнток з всіма вивченими чинниками неплідності. В групі непліддя

овуляторного походження через 6 місяців від завершення лікування у всіх пацієнток виявлено зниження показника лактоферину, в решті груп такого результату було досягнуто лише на тлі вакцинації.

Таким чином, на тлі протизапальної терапії та хірургічного лікування протягом 6 місяців спостерігається незначне зниження цервікальної концентрації ІЛ-8 та секреторного інгібітора лейкоцитарної протейнази, але вірогідне до показника здорових жінок зниження вмісту ІЛ-6. Вакцинація двохвалентною вакциною проти ВПЛ у комплексі з протизапальною терапією та хірургічним лікуванням у жінок з РЦУ та неплідністю призводила до нормалізації концентрації прозапальних маркерів в цервікальному слизі.

6.2. Вплив вакцинації проти ВПЛ на фертильну функцію.

Основною метою лікувальних заходів у жінок з непліддям є не лише отримання вагітності, але і виношування її та народження здорової дитини. Отримані дані про зміни локального цервікального імунітету на тлі ураження епітелію входять до патогенетичного комплексу невиношування вагітності. Тому важливо було оцінити ефективність запропонованого лікування не лише з точки зору частоти рецидивів РЦУ, але і з позиції сприяння лікування неплідності.

У всіх пацієнток через 6 місяців від лікування РЦУ було отримано нормальний результат цитологічного дослідження та проведено процедуру допоміжних репродуктивних технологій. За стандартами було здійснено стимуляцію овуляції, у всіх пацієнток отримано для процедури власні клітини для запліднення, для реалізації технологій в групі III, де непліддя було спричинено чоловічими факторами, у 60 випадків з 121 було застосовано донорську сперму.

Для оцінки впливу запропонованого алгоритму лікування було проведено порівняння частоти настання вагітності в підгрупах В1 та В2.

Частота вдалої імплантації після лікування РЦУ

Підгрупа	Вдала імплантація		
	I спроба	II спроба	III спроба
Підгрупа I B1(n=15)	8 (53,3%) ^β	3 (20,0%) ^β	1 (6,7%)
Підгрупа I B2(n=13)	10 (76,9%) ^β	1 (7,7%) ^β	1 (7,7%)
Підгрупа II B1 (n=28)	16 (57,1%) ^β	4 (14,3%)	4 (14,3%) ^β
Підгрупа II B2 (n=24)	18 (75,0%) ^β	3 (12,5%)	1 (4,2%) ^β
Підгрупа III B1 (n=27)	20 (74,1%) ^β	4 (14,8%) ^β	1 (3,7%)
Підгрупа III B2 (n=26)	23 (88,4%) ^β	1 (3,8%) ^β	1 (3,8%)

Примітка ^β відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

У жінок з ендокринним непліддям після лікування РЦУ в абсолютній більшості випадків (24 з 28) мали констатовану вагітність в порожнині матки протягом застосування 3 спроб імплантації. Попри невелику кількість пацієнок з РЦУ в цій групі спостерігаємо статистичну вірогідність відмінностей в настанні вагітності після першої спроби переносу ембріону – в підгрупі протизапального та хірургічного лікування лише 53,3% жінок мали підтверджену вагітність після першої спроби переносу ембріону, в групі, де до лікування долучали вакцинацію – 76,9%. Це можна пояснити сприятливими змінами локального цервікального імунітету, що їх зареєстровано в підгрупах вакцинації.

Серед жінок з тубо-перитонеальним непліддям протизапальне та хірургічне лікування РЦУ надало можливість констатації вагітності з першої спроби переносу ембріона лише 57,1%, додавання вакцинації до лікування – в 75%. Загалом вагітність після трьох спроб переносу ембріону в підгрупі жінок тубо-перитонеальної неплідності було констатовано у 46 з 52 пацієнок (88,4%), але на тлі традиційного лікування це було 24 з 28 пацієнок (85,7%), а на тлі додатково застосованої вакцинації – 22 з 24 (91,7%). Більша

наближеність показників локального цервікального імунітету до показників здорових жінок на тлі вакцинації супроводжувалась більшою ефективністю лікування неплідності.

Серед пацієток, лікування неплідності яким проводили через чоловічі фактори порушення фертильності, 50 з 53 жінок мали констатовану вагітність. Тут також можна побачити вплив додавання вакцинації, за якого у 88,4% пацієток вагітність було зареєстровано з першої спроби ембріотрансферу, на тді традиційного лікування – у 74,1%.

Кожна десята вагітність в світі переривається до терміну 12 тижнів, причинами цього є численні зміни в імунній, ендокринній та інших ланках регуляції гомеостазу. Саме з огляду на порушення імунного балансу у пацієток з РЦУ, виявлені в попередніх розділах, було проаналізовано не лише частоту настання вагітності, але і частоту її втрати до 12 тижнів (таблиця 6.10)

Таблиця 6.10.

Частота втрат вагітності у жінок РЦУ після лікування

Підгрупа	Втрата вагітності	
	Мимовільний викидень	Аборт, що не відбувся
Підгрупа I B1 (n=12)	3 (25,0%) ^β	3(25,0%) ^β
Підгрупа I B 2(n=12)	1 (16,7%) ^β	1 (16,7%) ^β
Підгрупа II B1 (n=24)	4 (16,7%) ^β	3 (12,5%)
Підгрупа II B2 (n=22)	1 (4,5%) ^β	1 (4,5%)
Підгрупа III B1 (n=25)	5 (20,0%) ^β	3 (12,0%) ^β
Підгрупа III B2 (n=25)	2 (8,0%) ^β	1 (4,0%) ^β

Примітка ^β відмінність в межах групи є вірогідною, $p \leq 0,05$

В усіх підгрупах частота втрат вагітності була невисокою, найбільшою - в групі ендокринної неплідності – до терміну 12 тижнів у таких жінок переривалась кожна третя вагітність. Проте в цій підгрупі чітко окреслено

відмінність між жінками з різним лікуванням РЦУ - серед пацієнок з вакцинацією проти ВПЛ лише 2 мали репродуктивну втрату до 12 тижнів, без вакцинації – 6 з 12. Переривання вагітності у жінок з ендокринними розладами має причину в гормональному дисбалансі, що реалізується як на рівні рецепторних властивостей ендометрію, так і на рівні імунного гомеостазу. У таких жінок нормалізація локального цервікального імунітету, що її досягнуто на тлі протизапального, хірургічного лікування та вакцинації, сприяла нормальному розвитку вагітності навіть на тлі ендокринних розладів.

В підгрупах тубо-перитонеальної неплідності переривання вагітності до 12 тижнів спостерігали рідше – в загальному у кожній п'ятій жінки. Втім і в цій групі нормалізація локальної імунної відповіді, яку досягнуто шляхом додавання вакцинації до протизапального та хірургічного лікування, призвела до зменшення частки ранніх втрат вагітності – від 16,7% мимовільного викидня в підгрупі традиційного лікування до 4,5% в підгрупі вакцинації та від 12,5% до 4,5% вагітності, що не розвивається, відповідно. В генезі порушень репродуктивної функції у пацієнок II групи має значення не лише механічна перепона зустрічі гамет та просуванню зиготи, але і прозапальна тенденція імунної регуляції, що стає причиною втрат вагітності навіть після переносу ембріонів. Нормалізація локального імунітету, яку досягнуто в результаті лікування РЦУ, сприяє зменшенню частоти таких втрат.

Пацієнтки з РЦУ з групи чоловічих чинників неплідності в 22% втрачали вагітність, що настала за участі ДРТ. У жінок цієї категорії на етапі включення до дослідження було виявлено зрушення локального цервікального імунітету, що відрізняли їх від жінок без порушень цервікального епітелію. Саме ці зрушення можуть виступати чинником, що зменшує ефективність ДРТ. Застосування протизапальної терапії та хірургічного видалення вогнища ураження призводить до неповної нормалізації локального цервікального імунітету через 6 місяців, а додавання вакцинації проти ВПЛ супроводжується наближенням всіх показників до значення контрольної групи через півроку. У жінок, що в рамках лікування РЦУ отримували вакцинацію, було зафіксовано

меншу частоту репродуктивних втрат до 12 тижнів – 8% мимовільного викидня (проти 20% в групі традиційного лікування) та 4% - вагітності, що не розвивається (проти 12%).

Таким чином, ефективність лікування РЦУ на тлі неплідності із додатковою вакцинацією проти ВПЛ є вищою, ніж у разі лише протизапальної терапії та хірургічного методів, не лише на рівні частоти рецидивів РЦУ, але і на рівні нормалізації локального цервікального імунітету, та, як наслідок – на рівні ефективності лікування непліддя: зростання частоти успішної імплантації та зменшення частоти репродуктивних втрат до 12 тижнів.

Матеріали цього розділу оприлюднено в таких публікаціях

Ефективність вакцинації в лікуванні ранніх уражень шийки матки у жінок із неплідністю Шалько М. Н., Серeda К. В. Український журнал здоров'я жінки, 2024. 2(171): 51-56; DOI: 10.15574/HW.2024.171.51

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Неплідність є чинником, що, не маючи безпосереднього впливу на соматичну захворюваність, досить сильно погіршує якість життя. Водночас, на порушення фертильності впливають численні захворювання ендокринної, серцево-судинної, нервової системи та імунної регуляції. С.Tamparol (2019) зазначає, що найбільш фертильною жінка є в віці від 24 до 30 років, в подальшому ймовірність настання вагітності прогресивно зменшується до мінімальної в 50 років.

Вибір рідинної цитології для діагностики РЦУ обрано обґрунтовано. Попри однакову частку неадекватних зразків при застосуванні традиційної та рідинної цитології, чутливість до виявлення плоскоклітинних інтрепітеліальних уражень є більшою за рідинної цитології (2,1%), що більше чутливості традиційної цитології (0,6%) (Hashmi A et al., 2020). CIN серед жінок з Н було виявлено частіше, ніж у жінок контрольної групи.

Найменшу поширеність РЦУ було виявлено у жінок з ендокринним походженням неплідності – 21,8%, вона була навіть меншою, ніж в групі здорових жінок (29,6%). Така частота виявлення РЦЦ відповідає популяційній. Тенденцію до зменшення частоти уражень цервікального епітелію в I групі можна пояснити тим, що ці жінки через стійкі розлади менструального циклу частіше проходять профілактичні огляди, виявляючи захворювання на ранній стадії та корегують. Середній вік пацієток виявився значно меншим в групі ановуляторної неплідності – $33,6 \pm 12,4$ років, що є навіть меншим, ніж в групі здорових жінок, що звернулись для проходження профілактичного огляду – $38,2 \pm 14,6$. В групі трубно-перитонеальної неплідності середній вік склав $40,9 \pm 16,7$ років, у жінок, що звернулись з порушенням фертильності в шлюбі чоловічого походження – $39,8 \pm 14,5$.

Таким чином, групи пацієнок, що звернулись за допомогою з приводу неплідності, були неоднорідними за віковим складом. Група жінок, з чоловічим чинником ненастання вагітності, за віковим складом є близькою до групи здорових жінок. Натомість в групі неплідності, асоційованою з ановуляцією, домінує вікова категорія 25-34 років (38,3%), в групі чоловічого фактору – 43,0% жінок також входила в цю категорію. В групі II цю вікову категорію представлено найменше -17,2%. В II групі також звертає на себе увагу найбільша серед всіх груп частка пацієнок віком 45 років та більше (25,4%). Частка пацієнок віком старше 45 років в I групі є найменшою (16,4%), та це має пояснення – маючи розлади менструальної функції ці жінки звертаються за медичною допомогою в більш молодому віці, натомість в ній вірогідно менше і пацієнок віком менше 25 років (5,5%). Пацієнок такого віку частіше було виявлено в групі чоловічої неплідності (12,8%), але це не має вірогідної відмінності від групи здорових жінок.

К.Нормузд et al (2013), на підставі мета-аналізу, який охопив більше 1 млн жінок, заявили, що поширеність уражень цервікального епітелію різного ступеню тяжкості в світі перебуває в межах 12-24%. За даними С.Аткен (2019) в Нідерландах CIN 1 виявляють в віковій категорії 29-33 років (79,8% всіх випадків), найрідше – в категорії 45 років та старше (6,3%).

В даному дослідженні не було виявлено жодного випадку інвазивного чи неінвазивного раку шийки матки. Але звертає на себе увагу більш висока частота виявлення заключення HISL в групах трубно-перитонеальної неплідності та неплідності в парі чоловічого походження – по 6,6%, в групі ендокринної H та в групі контролю - по 1,2%. В обох групах більшу поширеність тяжкого ураження цервікального епітелію слід пояснити більшою частотою запального процесу в піхві, тобто невірусного чиннику патогенезу РШМ, що сприяє реалізації канцерогонної дії ВПЛ.

В обох ситуаціях це можна пов'язати з більшою поширеністю інфекційного процесу в піхві, що виступає невірусним фактором змін цервікального епітелію, доповнює дію ВПЛ.

L.Gu et al.(2019) публікують дані про виявлення тяжких змін цервікального епітелію до 19,85% в віковій категорії 41-49 років та 10,54% - серед жінок віком 21-29 років, але ці дані важко перенести на загальну популяцію, оскільки вони стосуються лише пацієток з виявленими ДНК ВПЛ.

Пацієнтки з усіма видами непліддя відрізнялись від здорових жінок більшою поширеністю помірного (кожна третя жінка, що звернулась з причини ненастання вагітності, в групі жінок профілактичного огляду – лише 15,2%) та значного стресу (17,1% в групі I, 16,4% - II та 17,4% - III, проти 6,4 в групі контролю).

Серед здорових жінок абсолютно переважали жінки з нормальною масою тіла, лише 18,4% з них мали надлишкову вагу, а ожиріння – лише 16,8%. Подібний розподіл мали жінки III групи, у яких причиною ненастання вагітності в шлюбі був чоловічий фактор, де 62,8% пацієток мали нормальну вагу та 16,4% - ожиріння. Натомість пацієнтки з ендокринним непліддям в 39,9% мали ІМТ, що свідчить про надлишкову масу тіла та 23,2% – різного ступеню ожиріння. Такий розподіл можна пояснити виявленою в рамках анкетування значною поширеністю в цій групі інсулінорезистентності та метаболічного синдрому. Пацієнтки II групи також відрізнялись від здорових жінок за розподілом за ІМТ - 40% з них мали надлишкову вагу та 23,8% - різного ступеню тяжкості ожиріння.

Останніми роками спостерігають тенденцію до зменшення поширеності цього явища в суспільстві, в цьому дослідженні 17,6% жінок, що звернулись до профілактичного огляду. Жінки з проблемою ненастання вагітності мали цю звичку не частіше – від 15,6% в групі I до 18,0% в групі II. Тому це дослідження не підтверджує ролі паління в порушенні фертильності.

Натомість звертає на себе увагу звичка вживати замітники цигарок, що набуває все більшої популярності в суспільстві. Міф про меншу шкідливість заміників спонукає до більш частого їх використання, до рівня необмеженого. За поширеністю цієї звички групи обстежених відрізнялись - в

групі I про цю звичку в анкеті вказали 27,2% жінок, в групі контролю – 23,2%, в той час як в групі II – лише 9,8% та в групі III – 14,9%, тобто статистично вірогідно менше. Не можна пов'язувати вживання заміників цигарок з ендокринним непліддям, така закономірність є пов'язаною з більш молодим віком жінок саме цих двох груп.

Тривалість неплідності сильно відрізнялась залежно від патогенетичного чинника. Так, найменшою вона була в групі чоловічих чинників неплідності в шлюбі (46,3% таких жінок звернулись за допомогою протягом 3 років). Найбільше жінок з тривалістю неплідності більше 5 років (36,1%) було в групі тубо-перитонеальної неплідності, так само, як в цій групі був найбільшим середній вік пацієнток.

Серед пацієнток з ендокринною неплідністю домінували жінки з тривалістю проблеми від 3 до 5 років (64,1%).

62,5% пацієнток з ендокринною неплідністю не мали вагітностей в минулому, що можна пояснити розладами овуляції від самого становлення репродуктивної функції. Натомість абсолютна більшість пацієнток II групи мали вагітності та пологи (67,2%), саме з запальними ускладненнями їх і пов'язано частина випадків порушеної фертильності цієї категорії жінок. Група жінок з чоловічими чинниками непліддя розподілились за цією ознакою рівномірно.

Крім різного розподілу за характером неплідності, групи були відмінними за кількістю вагітностей та пологів. Більшість пацієнток I групи, що мали вагітності, мали її одну (20 з 38), лише 8 з них (6,3%) – 3 та більше вагітності. 78,1% цієї групи не мали пологів, тобто у 20 пацієнток вагітність не завершилась пологами (15,6%). З 28 жінок, що мали пологи, 25 мали їх одні.

В групі тубо-перитонеальної неплідності розподіл за кількістю вагітностей був іншим. З 82 жінок, що мали вагітності, 32 (40%) мали їх одну, а 50 (60%) – 2 та більше. У 25 жінок цієї групи вагітність пологами не завершилась, а з 57 жінок, що мали пологи, у 46 (80,7%) пологи були одні.

В групі жінок, вагітність у яких не наставала через чоловічі чинники, половина мала вагітності в минулому, розподіл за кількістю вагітностей був симетричним - половина жінок мала одну вагітність, трохи більше двох третин – дві, третина – 3 та більше вагітностей. В цій групі була найменша кількість жінок, що, маючи вагітності, не мали пологів (лише 10 пацієнток), а 15,7% в цій групі мали 2 пологів.

В I групі більшість вагітностей, що не завершилися пологами, перервалися мимовільно, переважно до 12 тижнів, 13 з 20 (65%), загальна частота раннього спонтанного абортів склала 10,1%, що ж вірогідно більше, ніж в усіх інших групах. Переважна більшість спонтанних переривань вагітності відбуваються в терміні до 12 тижнів, тому частота пізнього викидню в популяції на є високою. Переривання вагітності в групі ендокринної неплідності має пояснення - порушення овуляції супроводжуються недостатньою секрецією прогестерону. Поодиноким в цій групі є випадок позаматкової вагітності, прохідність іншої маткової труби у цієї пацієнтки було підтверджено до включення у дослідження.

В II групі більшість вагітностей, що не завершилась пологами, були штучними абортами, загальна частка жінок, що зазначили про це в анкетуванні, склала 13,1% (в групі здорових жінок – 4%), а частка жінок, що засвідчили мимовільне переривання вагітності – лише 2,5% (в контрольній групі 2,4%). Відрізняла цю групу частота позаматкової вагітності – 10,1%, що має пояснення, адже причини, що ведуть до ектопічної вагітності, а також наслідки її оперативного лікування, є основним чинником формування цього виду неплідності.

Натомість високою є частота вказівки на істміко-цервікальну недостатність, яку мали 12,5% жінок, у яких були пологи. Це більше, ніж в КГ (6,7%) та в популяції. Згідно сучасних уявлень, істміко-цервікальна недостатність має в своїй основі більше імунологічних механізмів, ніж механічних. Імунні маркери недостатності цервікального каналу представлено прозапальними цитокінами, які відіграють важливу роль в трансформації

цервікального епітелію під впливом ВПЛ. Більшою, ніж у всіх інших групах неплідності, частота істміко-цервікальної недостатності була в II групі - 29,3%.

Групи з порушеною фертильністю від здорови жінок відрізняла також висока частота розривів шийки матки в пологах. Це стосується II групи (21,9%) та III групи обстежених (26,2%). Травма шийки матки є потужним чинником, що стимулює злоякісну трансформацію епітелію під впливом ВПЛ. Варто відмітити, що жінки з ендокринним походженням неплідності вказували на розрив шийки матки при минулих пологах на частіше, ніж пацієнтки КГ (8,3% та 10,0% відповідно).

З найбільш примітних рис гінекологічного анамнезу – порушення менструального циклу, що було найбільш поширеною ознакою у пацієнток з ендокринною неплідністю (25,0%), це є закономірним явищем. Втім, порушення нормального балансу статевих гормонів в рамках менструального циклу може стати причиною порушеної регуляції апоптозу в цервікальному епітелії. Стани відносної гіперестрогенемії є визнаним чинником ризику злоякісної трансформації цервікального епітелію. В решті груп, включаючи контрольну, поширеність такої скарги не перевищувала 15%.

На відміну від порушень менструального циклу, запальні захворювання органів малого тазу при опитуванні згадали 45,9% жінок з групи тубо-перитонеальної неплідності, що власне і виступило патогенетичним чинником порушення фертильності в цієї категорії пацієнток. В решті груп частота такого ускладнення не перевищувала 16%, а в групі ендокринної неплідності була навіть меншою (2,3%). Водночас, гострий запальний процес в органах малого тазу досить часто набуває хронічного перебігу, що супроводжується активізацією прозапальної ланки гемостазу, тобто процесом, який сприяє атипівій трансформації епітелію на тлі інфікування ВПЛ.

ІПСШ в анамнезі при анкетуванні відзначили по 8% здорових жінок та жінок з ендокринною формою неплідності. 36,9% пацієнток групи II та 19,8% - III вказали на інфекції цієї групи в минулому, що виступає основним

патогенетичним механізмом порушення транспортної функції труби. Водночас, ППСШ властивим є переважно локальна імунна відповідь, а також тенденція до переходу в хронічну форму. Обидва чинника є провокаторами атиполої трансформації епітелію на тлі інфікування ВПЛ.

Одним з кардинальних діагностичних нововведень ХХ сторіччя стала можливість проводити цервікальний скринінг шляхом виявлення інфікування ВПЛ та прогнозування розвитку цервікальних уражень протягом ближніх 5 років. В групі здорових жінок хоча б один тип ВПЛ було виявлено у 16,8% учасниць. Серед пацієток з різними причинами непліддя частота виявлення ВПЛ була різною – в групі непліддя, пов'язаного з ановуляцією, 29,7% жінок були інфікованими одним або більше типом ВПЛ, цей показник є вищим, ніж частота КГ, на відміну від їх порівняння за частотою РЦУ.

Натомість інші 2 групи пацієток з непліддям відрізнялись як за розподілом цитологічних досліджень, так і за частотою виявлення ВПЛ. В групі трубно-перитонеальної неплідності більше, ніж половина учасниць (57,4%) були інфікованими одним або більше типом ВПЛ. В групі непліддя, асоційованого з чоловічим фактором, теж кожна друга пацієтка була інфікованою вірусом, або кількома його типами (52,9%). Це більше за дані щодо світових популяцій, доступні для порівняння. G. Vural et al. (2021) свідчать про частоту виявлення у 10,7% у Туреччині, X. Li et al. (2022) – 18,8% серед по-пуляції Шанхаю, R. Lewis et al. (2015) – 19,9% у США.

Така закономірність може бути поясненою по-різному. З одного боку, ці групи пацієток, як правило, мають більшу поширеність запальних захворювань слизової піхви та цервікального каналу, серед збудників якого можуть бути і ВПЛ. Саме запальний процес може бути причиною непрохідності маткових труб або зниження якості сперми. З іншого боку, інфікування ВПЛ завжди є асоційованими зі змінами локального імунітету, фактори якого є провідними у нормальній чи порушеній реалізації репродуктивної функції.

Варто звернути увагу, що частота виявлення одного або декількох типів ВПЛ у жінок з неплідністю у всіх групах була значимо вищою, ніж частота виявлення РЦУ. В групі ановуляторної неплідності 21,8% жінок мали РЦУ та 29,7% були носієм одного або більше типу ВПЛ. Серед жінок з трубно-перитонеальною неплідністю 42,6% мали РЦУ та вже 57,3% були носіями одного або більше типів ВПЛ. Пацієнтки, що мали причиною ненастання вагітності чоловічий фактор, в 43,8% мали РЦУ та в 52,9% були носіями ВПЛ. Такої закономірності не виявлено для КГ – тут частота РЦУ була більшою за носійство ВПЛ – 29,6% та 16,8% відповідно.

Важливою відмінністю між групами є кількість виявлених типів ВПЛ. Звертає на себе увагу те, що лише в групі трубно –перитонеальної неплідності 5,7% жінок мали 4 та більше типів ВПЛ. Такого високого показника не виявлено ні в контрольній групі (0%), ні в групі ендокринного чинника неплідності (0,8%), на в групі чоловічого чинника (1,7%). Цей показник було досліджено не з точки зору зростання онкологічного ризику, оскільки такої залежності не описано, а з точки зору потенційних змін локального імунітету.

Очікуваним результатом була виявлена найбільша поширеність типів 16 та 18, частота інфікування ними була максимальною в усіх групах. Втім, групи відрізнялись між собою за цією ознакою. Так, найбільш поширений тип 16 було виявлено у 14,8% пацієнток I групи та 16,0% - в контрольній групі, натомість в II групі – 35,5% та в III групі – 34,4%, відмінності цих груп від контрольної є статистично вірогідною. Аналогічну закономірність виявлено і для ВПЛ 18 типу. Всі інші типи ВПЛ було виявлено в групах у від 1 до 8 жінок, і частота їх виявлення не відрізнялась між групами.

За даними G. Vural at N. Polat (2021), які вивчали поширеність різних типів ВПЛ серед мешканок Стам-була (Туреччина), найбільш поширеним типом є саме 16-й – його автори виявили у 41,7% зі всіх випадків інфікування.

Вивчення біоценозу піхви виявило, що у жінок, які не мали скарг на порушення фертильності, за нормального стану цервікального епітелію

домінує нормальний ступінь вагінальних виділень (68,8%), а у тих, що у них при цитологічному дослідженні було виявлено РЦУ –порівну розподілились бактеріальний вагіноз (37,4%) та аеробний вагініт (32,4%). Іншими словами підтвержено закономірність, що те чи інше порушення мікрофлори піхви порушує нормальну локальну імунну реакцію цервікального епітелію, що сприяє його атиповій трансформації.

Група III демонструє частіші прояви запального процесу, що супроводжували РЦУ, відтак ступінь IV, що свідчить про анаеробний вагініт, був найбільш поширеним результатом в підгрупі IIIВ, його було виявлено у 39,6% пацієнток. Проте 37,7% цієї групи мали і нормальний ступінь біоценозу піхви. В підгрупі, куди входили жінки з порушенням фертильності, пов'язаним з чоловічим чинником, та з нормальним результатом рідинної цитології, провідним ступенем оцінки вагінальних виділень був саме нормальний – його виявлено в 64,7%.

Звертає на себе увагу незначна поширеність бактеріального вагінозу у пацієнток групи III в цілому, що відповідає показнику підгрупи здорових жінок з нормальною будовою цервікального епітелію.

Оскільки пацієнтки групи III не мали виявлених причини жіночої неплідності, такий виражений розподіл залежно від наявності РЦУ може свідчити про взаємний вплив атипової трансформації епітелію та запальним процесом у піхві, що може виступати додатковим патогенетичним чинником порушення фертильності.

У пацієнток групи II відмінність між частотою виявлення аеробного вагініту на тлі нормального цервікального епітелію та на тлі РЦУ перевищила 4 рази (15,7% та 63,4%). Частота бактеріального вагінозу в підгрупі IIIВ була значно меншою, ніж в усіх інших підгрупах дослідження (7,7%, в підгрупі II А – 11,4%). Зпальний процес, спричинений аеробними збудниками, в групі тубо-перитонеального непліддя виступає поширеним чинником, що супроводжує зміни цервікального епітелію. Цей запальний процес може підтримуватись ІПСШ, що буде наведено нижче. Відтак, нормальний ступінь

вагінальних виділень є мало представленим у жінок з РЦУ (19,2%), в той час як в підгрупі нормального цервікального епітелію такий результат дослідження було виявлено у половини обстежених (51,4%).

Серед жінок групи I сильно вираженою є відмінність між підгрупами за частотою нормального ступеню вагінальних виділень - у жінок з незмінним цервікальним епітелієм це 47%, у жінок з РЦУ – лише 25%. Аналогічна відмінність була властивою всім групам, але якщо в групах II та III РЦУ було асоційовано з домінуванням аеробних мікроорганізмів в піхві, то група ендокринного непліддя відрізнялась переважанням саме анаеробних збудників. Серед жінок з РЦУ III ступінь вагінальних виділень було виявлено у 50%, серед жінок з незмінним цервікальним епітелієм – у 14%. Виявлену закономірність можна пояснити гормональними розладами у пацієнток I групи, що порушують нормальну будову вагінального епітелію та умови для життєдіяльності нормальної мікрофлори.

В контрольній групі найбільш поширеним збудником був *Trichomonas vaginalis*, його було виявлено методом ПЛР у 18,4% пацієнток, але частота його виявлення є значно більшою, в підгрупі РЦУ.

Враховуючи виявлені зміни в поширеності запального процесу, очікуваним є більша частота виявлення збудників, що спричинюють ІПСШ, саме в підгрупі з РЦУ, ніж серед жінок без аномальних змін цервікального епітелію. В підгрупі РЦУ 30 з 37 жінок (81,0%) були носіями хоча б одного збудника, 20 (54,1%) – двох та більше збудників, 15 (40,5%) – всіх трьох збудників з досліджених. В підгрупі незміненого цервікального епітелію – лише 14 жінок (15,9%) мали позитивний результат на один із збудників, 5 (5,7%) – два збудники та 3 (3,4%) – всіх трьох. Особливістю всіх перелічених збудників є здатність підтримувати запальний процес в цервікальному епітелії з незначною кількістю симптомів.

У пацієнток групи чоловічих чинників неплідності найбільш поширеним збудником ІПСШ була *Chlamidia trach* – його було виявлено у 18,2% учасниць цієї групи, решта збудників мала меншу поширеність. Враховуючи роль

Chlamidia trach. в розвитку малосимптомного запалення з цервікальному каналі, що супроводжується формуванням антиспермального локального імунітету, можна припустити, що саме цій групі вона може бути частиною патогенезу порушення фертильності, тобто непліддя швидше слід розглядати як хворобу пари, а не окремої особи.

Водночас, у жінок з РЦУ збудник виявляли вдвічі частіше, ніж у пацієток з незмінним цервікальним епітелієм – 26,4% проти 11,7%. В поширеності інших збудників між підгрупами відмінностей не виявлено. Також слід відзначити, що серед пацієток цієї групи з РЦУ ДНК одного з перелічених збудників було виявлено у 19 пацієток (35,8%), двох – у 9 (17,0%), всіх трьох – у 6 (11,3%).

У пацієток з тубо-перитонеальним походженням неплідності *Chlamidia trach.* та *Trichomonas vaginalis* було виявлено з однаковою частотою. Кожна третя пацієтка в цій групі мала позитивний результат ПЛР до одного з цих збудників, в той час як в групі профілактичного огляду частота виявлення *Trichomonas vaginalis* склала 18,4%, а в групі жінок з порушенням фертильності в парі через чоловічі чинники 18,2% жінок були носіями ДНК *Chlamidia trach.* Оскільки одним з механізмів формування непрохідності маткових труб є специфічна запальна реакція, значна поширеність збудників ПСШ мала пояснення. Водночас чітко окреслено залежність розвитку РЦУ від інфікування *Chlamidia trach* – 26,4% в групі уражень цервікального каналу та 11,7% в групі незміненого цервікального епітелію. Для *Trichomonas vaginalis* такої закономірності виявлено не було, ДНК цього збудника з однаковою частотою було виявлено у жінок з незмінним епітелієм та з РЦУ.

Найбільшою була і частота множинного інфікування в цій групі – в підгрупі незміненого епітелію ДНК хоча б одного збудника було виявлено у 20 жінок (26,0%), двох – у 13 (16,9%), всіх трьох – у 10 (13%) учасниць. В підгрупі РЦУ 25 учасниць (48,1%) мали позитивний результат тестування на ДНК одного із збудників, 14 (26,9%)- двох та 11 (21,2%)- всіх трьох збудників.

У жінок з ендокринним походженням неплідності, поширеність позитивного результату виявлення ДНК збудників ІПСШ була значно меншою, ніж серед всіх інших обстежених жінок. 10,2% учасниць цієї групи мали позитивний результат ПЛР до *Chlamidia trach.*, 8,6% до *Trichomonas vaginalis*, та *Mycoplasma genitalium*. Тобто всі три вивчені збудники ІПСШ було виявлено у жінок з ендокринними причинами неплідності з однаковою частотою, проте лише для *Mycoplasma genitalium* показано збільшену частоту інфікування в підгрупі РЦУ (14,3% проти 7,0% в групі нормального цервікального епітелію).

В групі ендокринної неплідності також було виявлено найменшу частоту поліінфікувань. У 39 жінок цієї групи (30,4%) було виявлено ДНК одного збудника, у 6 (4,7%) – двох збудників та у 4 (3,1%) – всіх трьох збудників.

Важливою складовою успішної реалізації репродуктивної функції є біоценоз піхви та цервікальний слиз. Зміни мікрофлори піхви, відтак зміни реакції її вміст, можуть порушувати фертильність за рахунок зростання вмісту в цервікальному слизові фактору некрозу пухлини (TNF) та γ -інтерферону (IFN γ) [108]. Власне, вміст саме цих чинників було виявленим підвищеним в цервікальному слизі жінок з непліддям, причину якого не з'ясовано. Механізми, за рахунок яких прозапальні цитокіни в слизі перешкоджають заплідненню, остаточно не з'ясовано, припускають, що це пов'язано з підвищеною активністю натуральних кілерів [149]. Вміст цервікального каналу, крім слизу, також має в своєму складі численні фактори локальної імунної відповіді – секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази, кольпопектин, лактоферин, епітеліальний β -дефензин, що регулюють запальну реакцію. В умовах хронічного запального процесу крипти цервікального каналу секретують слиз зі значно зменшеною в'язкістю, що ускладнює рух сперматозоїдів [134]. Водночас, поширеність різного ступеню тяжкості цервікальних уражень є також досить високою, і так само в їх патогенезі важливу роль відіграють фактори локальної імунної відповіді. 99% всіх випадків цервікального раку є асоційованими з вірусом папіломи людини

(ВПЛ), важливу роль відіграє спільне інфікування з вірусом простого герпесу [154]. Продемонстровано, що висока концентрація прозапальних цитокінів в цервікальному слизі сприяє вірусній трансформації сквамозного епітелію, а само клітини з явищами атипії мають здатність виділяти прозапальні інтерлейкіни (ІЛ) [170]. D.Osaigwu et al (2019) в статті, присвяченій вмісту прозапального ІЛ-8 в матеріалі, набраному для проведення ПАП-тесту методом рідинної цитології, порівняли імунну систему з протипожежною охороною, яка намагається ізолювати пожежу, тобто запальний процес, від поширення. Для цього відбувається міграція імунокомпетентних клітин до вогнища ураження, відтак- інтенсивний синтез прозапальних месенджерів. Втім обов'язковою компонентою будь-якої запальної реакції є стимуляція проліферації клітин, яка у уражених ВПЛ сквамозних клітинах, із скомпроментованою здатністю до апоптозу, стає поштовхом до атипової трансформації.

ІЛ – 8 – один з провідних цитокінів прозапальної дії, активність якого реалізується шляхом стимуляції нейтрофілів, макрофагів та інших місцевих імунокомпетентних клітин [98]. Для прогресування атипової трансформації клітин при ранніх цервікальних ураженнях (РЦУ) важливе значення має також його ангіогенна активність [135]. В нормальних умовах клітини слизової оболонки секретують невелику кількість ІЛ-8. Такі нормальні умови функціонування цервікального епітелію можемо спостерігати у пацієнток контрольної групи, що не мають скарг на ненастання вагітності і у яких не виявлено РЦУ. Втім всі підгрупи з РЦУ мали вміст ІЛ-8, що вірогідно перевищував показник контрольної групи. Z.Vahedpour et al. (2021) виявили значне зростання цього ІЛ в шийці матки при різного ступеню цервікальних ураженнях. Проте в даному дослідженні у пацієнток з непліддям трубно-перитонеального та чоловічого походження вміст цього чинника в матеріалі, взятому для проведення рідинної цитології, був значно підвищеним, як за РЦУ, так і без них. При порівнянні підгруп між собою було показано, що в

підгрупах В вміст його був більшим, ніж в підгрупах А лише в групі контролю та в групі ендокриного походження непліддя [151].

Виявлене значне збільшення локального вмісту ІЛ –8 у жінок з Н трубно-перитонеальною та чоловічою неплідністю, а особливо – на тлі РЦУ можна розглянути в подвійному розрізі. Так, показано роль фактора у стимуляції проліферації клітин, що у випадку порушеного апоптозу може мати туморогенну дію [30]. Водночас, Н.Malvezzi et al (2019) вивчали зв'язок з між концентрацією ІЛ-6 та ІЛ-8 в сироватці та перитонеальній рідині у жінок з ендометріозом, непліддям та хронічним тазовим болем. Попри запальне походження больового синдрому при ендометріозі та прозапальну активність обох цитокінів, пряму залежність було показано саме для непліддя, а не для хронічного тазового болю. R.Adamczak et al(2022) вивчали вміст прозапальних цитокінів в фолікулярній рідині, отриманій у 40 жінок при пункції фолікула в рамках циклу ДРТ. Було показано негативну залежність між вмістом ІЛ – 8 в ній та кількістю отриманих якісних ембріонів. Тобто стимульована запальним процесом надлишкова продукція ІЛ 8 є одним з чинників, що відіграє роль у комплексному патогенезі порушеної фертильності.

Пацієнтки контрольної групи без ураження цервікального епітелію мали цервікальну концентрацію ІЛ -6 в межах 134 pg/ml, проте наявність РЦУ підвищує цей показник вдвічі. На відміну від ІЛ-8, в усіх групах обстежених підвищений вміст чинника був властивим лише тим підгрупам, у яких було виявлено супутні ураження цервікального епітелію. Іл-6 – потужний прозапальний медіатор, що бере участь в реалізації системних реакцій. Його дія реалізується через стимуляцію В-клітин, а також посилений синтез печінкових білків гострої фази, гемопоетинів. J Yan et al (2020) показали, що підвищена концентрація саме цього цитокіну є найбільш показовою ознакою перитонеальної рідини при трубному генезі непліддя. G.Incognito et al.(2023) вивчали вміст ІЛ – 6 в фолікулярній рідині та ендометрії хворих з ендометріозом, показавши прогностичне значення цього показника щодо порушення фертильної функції. Попри це в даному дослідженні не виявлено

значного підвищення локальної концентрації чинника в цервікальному слизі на тлі непліддя. РЦУ супроводжуються підвищеним вмістом ІЛ – 6 в шийці матки, як і ІЛ-8, що виступає як свідченням запального процесу, так і безпосереднім чинником атипової трансформації клітин [151].

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази (СІЛП) – один з локально активних чинників, що впливає на імунну запальну реакцію. Його гіперпродукція є відповіддю на місцевий імунний запальний процес [95]. Невелика за розмірами серинова пептидаза має дуже широкий спектр дії – пригнічує синтез прозапальних цитокінів, нейтрофільну інфільтрацію тканин тощо. Такий широкий спектр дії пов'язано з властивістю молекули проникати в ядро імунокомпетентних клітин та пригнічувати експресію генів, які регулюють вказані процеси [34]. Іншими словами, зростання чинника при запальному процесі є спробою обмежити його активність, тобто маркером його надмірності.

На відміну від ІЛ – 6 показники СІЛП були підвищеними в цервікальному слизі в усіх підгрупах пацієнток з непліддям, відмінностей між підгрупами не виявлено. Якщо високий вміст ІЛ-8 в цервікальному слизі всіх пацієнток II та III групи можна пояснити саме запальним процесом як однією із складових порушення фертильності, то пацієнтки з ендокринним непліддям не мають такої складової. I.Madendag et al. (2020) вивчали вміст СІЛП в цервікальному слизі 50 жінок з неплідністю невстановленого походження. У жінок з порушеною репродуктивною функцією цервікальна концентрація чинника була статистично вірогідно вищою, ніж у здорових жінок контрольної групи. T.Samejiima et al.(2021) показали навіть роль чинника в процесах ремоделювання шийки матки напередодні пологів, у тому числі – передчасних, що має чітку кореляцію з вмістом прозапальних цитокінів та ефективно пригнічується екзогенним прогестероном. Тобто СІЛП може мати самостійне значення як чинник порушеної здатності до реалізації репродуктивної функції.

Водночас, V.Ajila et al (2019) показали, що у пацієнтів з передраковими змінами та раком слизової ротової порожнини сироваткова концентрація СІЛП є значно вищою, ніж у пацієнтів групи контролю. Автори пояснюють це можливою пропуклинною активністю, пов'язуючи її саме із здатністю його втручатись в роботу клітинного ядра [168].

Вміст лактоферину був вірогідно нижчим у всіх пацієток з непліддям, незалежно від його походження. Лактоферин - один з потужних протеїнів людського організму, що поєднує в собі антибактеріальну, противірусну, протипухлинну, протигрибкову та протизапальну дію. Провідний механізм дії лактоферину полягає к пригніченні утворення прозапальних цитокінів, також у зв'язуванні ліпополісахариду. Massa et al. (2021) досліджували вміст Л в цервікальному слизі пацієток в рамках підготовки до ДРТ та показали, що знижений рівень цього чинника є асоційованим з невдалими спробами трансферу ембріона . З точки зору фертильності, цей чинник обмежує надмірну прозапальну реакцію цервікального слизу [48].

Сучасний погляд на лікування РЦУ передбачає усунення запальної реакції, хірургічне видалення ураженої ділянки та вакцинацію проти ВПЛ. Raavonen J. Et al. ще 2009 року зазначили, що масова вакцинація підлітків до початку статевого життя має високу ефективність стосовно інфікування вірусом, а от вакцинація вже на тлі інфекції, що персистує, не має доказів щодо активності вірусного процесу.

2001 року імунологічними дослідженнями було продемонстровано, що з вакцинація є більш імуногенною на системному рівні, ніж сама взаємодія з вірусом папіломи людини [154]. Вакцинація проти ВПЛ забезпечує ефективний захист від інфікування новими штамми та реінфекції попередніми [135]. Іншою площиною є здатність вакцинації, виконаної як до інфікування ВПЛ, так і на тлі інфекційного процесу, попереджати розвиток РЦУ та цервікального раку. Деякі обсерваційні дослідження вказують на зниження до 80% рецидиву тяжкої СІН після виконаної конізації на тлі

одночасно проведеної вакцинації [134], інші публікації такого не підтверджують [169].

Механізм протективної дії вакцинації полягає у формуванні стійкої циркуляції антитіл до вірусів папіломи людини. ВПЛ вражає сквамозний епітелій, тому для проникнення його частинок до базальної мембрани обов'язково супроводжується мікротравмою та активацією неспецифічної запальної відповіді, а необхідним фактором патогенезу для цього є білок вірусу L1. Антитіла до цього білка, що утворюються при активації системної імунної відповіді, попереджують як проникнення вірусу до базальної мембрани, тобто персистенцію вірусу в епітелії, так і пов'язану з цим запальну реакцію [162].

Незначна кількість спостережень з РЦУ в групі ендокринної неплідності не дозволяє робити статистично значимих висновків про динаміку змін цервікального епітелію. У жодної жінки підгрупи жінок з ендокринним походженням неплідності протягом 18 місяців спостереження не було виявлено тяжкої дисплазії (HSIL). Лише одна пацієнтка підгрупи традиційного лікування через 18 місяців мала цитологічне заключення LSIL та 3 – ASCUS. Серед пацієнок, що крім традиційного лікування отримували вакцинацією двохвалентною вакциною, протягом 18 місяців спостереження не виявлено жодного випадку РЦУ.

Більша кількість пацієнок з РЦУ в групі жінок з тубо-перитонеальним походженням неплідності надала статистичної значимості відмінностям в ефективності лікування залежно від запропонованої методики. У жінок з перитонеальним походженням неплідності, які отримували традиційне лікування, нормальний результат цитології через 12 місяців після лікування мали 71,4% пацієнок, а через 18 місяців – 53,6% (відмінність в динаміці показника є вірогідною). 13 жінок цієї підгрупи протягом 18 місяців мала того чи іншого ступеню тяжкості, а у однієї пацієнтки було виявлено тяжку дисплазію. В підгрупі, де лікування було доповнено вакцинацією, через 18

місяців після лікування лише 3 пацієнтки мали РЦУ, випадків тяжкої дисплазії не було.

На тлі традиційного лікування у пацієток з чоловічим походженням неплідності через 12 та 18 місяців після лікування 70,4% жінок мали нормальний результат цитологічного дослідження, у решти було повторно виявлено того чи іншого ступеню РЦУ – через 12 місяців це було переважно заключення ASC-US (25,9%), через 18 місяців до 7,4% зростає частка легкого ураження сквамозного епітелію. В групі, де додатково було застосовано вакцинацію, через рік спостереження лише одна пацієнтка мала атипіві клітини нез'ясованого походження, а через 18 місяців заключення ASC-US мали 8,3% пацієток, LSIL- 4,2% пацієток цієї підгрупи.

Таким чином, на рівні цитологічного дослідження додавання вакцинації двохвалентною вакциною проти ВПЛ дозволяло підвищити ефективність лікування РЦУ у жінок з тубо-перитонеальною неплідністю та з чоловічими чинниками порушення фертильності.

На етапі включення до дослідження показники імунного балансу жінок з РЦУ мали вірогідні відмінності від групи здорових жінок. Зокрема, ІЛ- 8 – потужний чинник цервікального імунітету ІЛ-8. Підвищення його вмісту у відповідь на активацію запальної реакції призводить до стимуляції його рецепторів, що призводить до клітинної проліферації, міграції, інвазії та ангиогенезу, тобто є складовою процесу канцерогенезу.

Пацієнтки з РЦУ та різним походженням неплідності мали підвищений вміст ІЛ-8 в цервікальному слизі. В фізіологічних умовах клітини цервікального епітелію продукують ІЛ-8, його роль є значною в дозріванні шийки матки в процесі вагітності, як при передчасних, так і при своєчасних пологах. У всіх пацієток з РЦУ та непліддям виявлено підвищені концентрації ІЛ-8, що можна пояснити саме запальною реакцією у відповідь на інфікування ВПЛ. Зростання цервікальної концентрації ІЛ -8 супроводжується більшою частотою втрат в циклах ДРТ. Після курсу антибактеріальної та протизапальної терапії, хірургічного лікування у разі

необхідності, пацієнок було розподілено залежно від виконання вакцинації проти ВПЛ та досліджено у них динаміку запальних маркерів через 3 та 6 місяців після завершення основного лікування.

В результаті проведеного протизапального курсу та хірургічної деструкції ураженого епітелію вже через 3 місяці спостерігаємо тенденцію до зниження вмісту прозапального ІЛ-8 в усіх групах неплідності. Натомість через 6 місяців після курсу протизапальної терапії у пацієнок, що додатково отримали вакцинацію від ВПЛ, виявлено більш істотне зниження концентрації чинника, ніж в підгрупі традиційного лікування. Саме в підгрупах вакцинації динаміка зниження ІЛ-8 в цервікальному слизі є статистично вірогідною, незалежно від причини неплідності. Основним джерелом продукції ІЛ-8 є клітини циліндричного епітелію, тому усунення вогнища запалення на поверхні сквамозного епітелію формує більш сприятливі обставини для реалізації репродуктивної функції, у тому числі – для підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій.

Аналогічну закономірність має концентрація іншого запального цитокіну – ІЛ-6 в цервікальному слизі. На відміну від ІЛ-8, він має переважно системне походження, більш потужний вплив на інших учасників системної запальної реакції. Зокрема, при неплідності, показано прогностичне значення вмісту його в фолікулярній рідині щодо успішності циклів ДРТ. ІЛ-6 на тлі РЦУ має втричі більшу концентрацію в цервікальному слизі незалежно від походження непліддя, що є водночас і наслідком інфекційного процесу, і патогенетичним чинником активності цервікальної трансформації, і складовою складного механізму порушення фертильності.

На відміну від ІЛ-8, ІЛ-6 має більш системну стимуляцію секреції. Його зростання в цервікальному слизі було виявлено у всіх пацієнок з РЦУ та непліддям. На тлі проведеного лікування у всіх пацієнок відмічено зниження концентрації показника, через 6 місяців він став відповідним показнику групи здорових жінок. Таким чином, усунення вогнища ураження цервікального

епітелію дозволяло на тривалий час усунути системний характер запальної реакції, але цього недостатньо для зменшення локальної запальної реакції.

Ще одним маркером запального процесу є СІЛП, що має специфічний вплив на реалізацію імунної реакції. Секреція інгібітора значно активується в процесі запалення, особливо на поверхнях слизових оболонок, слизової цервікального каналу зокрема. Інгібітор має властивість посилювати цервікальну антиспермальну реакцію. При порівнянні вмісту СІЛП в слизі цервікального каналу жінок з порушеною репродуктивною функцією та здорових жінок, у перших цервікальна концентрація фактора була виявляється вірогідно, ніж показник здорових жінок. Чинник відіграє роль в процесі ремоделювання шийки матки в пологах, передчасних – зокрема, завдяки чіткій кореляції з вмістом прозапальних цитокінів та ефективно пригнічується екзогенним прогестероном. Тобто СІЛП може мати самостійне значення як чинник порушеної здатності до реалізації репродуктивної функції.

Через 3 місяці після завершення лікування у всіх пацієнток спостерігали зниження концентрації СІЛП в цервікальному слизі, що є проявом реакції імунної системи на запальну реакцію та водночас патогенетичним чинником порушення репродуктивної функції. Натомість лише на тлі вакцинації проти ВПЛ у пацієнток з непліддям через 6 місяців від завершення протизапальної терапії виявлено нормалізацію концентрації показника до значення здорових вагітних. Попри патогенетично спрямовану дію, курс протизапальної терапії не дозволяє повноцінно пригнічувати запальну реакцію цервікального слизу на тлі -РЦУ, що може бути пов'язаним з персистенцією ВПЛ-інфекції.

Л – білок, що зв'язує залізо, належить до маркерів запального процесу, його зростання одночасно із збільшенням вмісту ІЛ- 6 в цервікальному слизі відмічали у жінок з первинною неплідністю невідомого походження, при цьому саме ЛФ відводять роль в патогенезі цервікальних імунних розладів. Його збільшений вміст було виявлено у всіх пацієнток з неплідністю та РЦУ при порівнянні зі здоровими жінками.

Аналогічну закономірність виявлено і для лактоферину – чинника неплідності, підвищення секреції якого є безпосередньо пов'язаним з запальною реакцією, його було виявлено у пацієток з РЦУ на порушенням фертильності різного генезу.

На тлі протизапальної терапії відмічено незначне зниження вмісту лактоферину, вміст якого був підвищеним у всіх жінок з РЦУ, відтак в динаміці саме цього показника відмічено відмінності залежно від походження неплідності. На тлі виконаної вакцинації через 6 місяців після завершення терапії спостерігаємо зниження вмісту лактоферину до показника контрольної групи у пацієток з всіма вивченими чинниками неплідності. В групі непліддя овуляторного походження через 6 місяців від завершення лікування у всіх пацієток виявлено зниження показника лактоферину, в решті груп такого результату було досягнуто лише на тлі вакцинації.

Таким чином, на тлі протизапальної терапії та хірургічного лікування протягом 6 місяців спостерігається незначне зниження цервікальної концентрації ІЛ-8 та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази, але вірогідне до показника здорових жінок зниження вмісту ІЛ-6. Вакцинація двохвалентною вакциною проти ВПЛ у комплексі з протизапальною терапією та хірургічним лікуванням у жінок з РЦУ та неплідністю призводила до нормалізації концентрації прозапальних маркерів в цервікальному слизі.

Основною метою лікувальних заходів у жінок з непліддям є не лише отримання вагітності, але і виношування її та народження здорової дитини. Отримані дані про зміни локального цервікального імунітету на тлі ураження епітелію входять до патогенетичного комплексу невиношування вагітності. Тому важливо було оцінити ефективність запропонованого лікування не лише з точки зору частоти рецидивів РЦУ, але і з позиції сприяння лікування неплідності.

У всіх пацієток через 6 місяців від лікування РЦУ було отримано нормальний результат цитологічного дослідження та проведено процедуру допоміжних репродуктивних технологій. За стандартами було здійснено

стимуляцію овуляції, у всіх пацієнток отримано для процедури власні клітини для запліднення, для реалізації технологій в групі III, де непліддя було спричинено чоловічими факторами, у 60 випадків з 121 було застосовано донорську сперму.

У жінок з ендокринним непліддям після лікування РЦУ в абсолютній більшості випадків (24 з 28) мали констатовану вагітність в порожнині матки протягом застосування 3 спроб імплантації. Попри невелику кількість пацієнток з РЦУ в цій групі спостерігаємо статистичну вірогідність відмінностей в настанні вагітності після першої спроби переносу ембріону – в підгрупі протизапального та хірургічного лікування лише 53,3% жінок мали підтверджену вагітність після першої спроби переносу ембріону, в групі, де до лікування долучали вакцинацію – 76,9%. Це можна пояснити сприятливими змінами локального цервікального імунітету, що їх зареєстровано в підгрупах вакцинації.

Серед жінок з тубо-перитонеальним непліддям протизапальне та хірургічне лікування РЦУ надало можливість констатації вагітності з першої спроби переносу ембріона лише 57,1%, додавання вакцинації до лікування – в 75%. Загалом вагітність після трьох спроб переносу ембріону в підгрупі жінок тубо-перитонеальної неплідності було констатовано у 46 з 52 пацієнток (88,4%), але на тлі традиційного лікування це було 24 з 28 пацієнток (85,7%), а на тлі додатково застосованої вакцинації – 22 з 24 (91,7%). Більша наближеність показників локального цервікального імунітету до показників здорових жінок на тлі вакцинації супроводжувалась більшою ефективністю лікування неплідності.

Серед пацієнток, лікування неплідності яким проводили через чоловічі фактори порушення фертильності, 50 з 53 жінок мали констатовану вагітність. Тут також можна побачити вплив додавання вакцинації, за якого у 88,4% пацієнток вагітність було зареєстровано з першої спроби ембріотрансферу, на тлі традиційного лікування – у 74,1%.

Кожна десята вагітність в світі переривається до терміну 12 тижнів, причинами цього є численні зміни в імунній, ендокринній та інших ланках регуляції гомеостазу.

В усіх підгрупах частота втрат вагітності була невисокою, найбільшою – в групі ендокринної неплодності – до терміну 12 тижнів у таких жінок переривалась кожна третя вагітність. Проте в цій підгрупі чітко окреслено відмінність між жінками з різним лікуванням РЦУ - серед пацієнток з вакцинацією проти ВПЛІ лише 2 мали репродуктивну втрату до 12 тижнів, без вакцинації – 6 з 12. Переривання вагітності у жінок з ендокринними розладами має причину в гормональному дисбалансі, що реалізується як на рівні рецепторних властивостей ендометрію, так і на рівні імунного гомеостазу. У таких жінок нормалізація локального цервікального імунітету, що її досягнуто на тлі протизапального, хірургічного лікування та вакцинації, сприяла нормального розвитку вагітності навіть на тлі ендокринних розладів.

В підгрупах тубо-перитонеальної неплодності переривання вагітності до 12 тижнів спостерігали рідше – в загальному у кожної п'ятої жінки. Втім і в цій групі нормалізація локальної імунної відповіді, яку досягнуто шляхом додавання вакцинації до протизапального та хірургічного лікування, призвела до зменшення частки ранніх втрат вагітності – від 16,7% мимовільного викидня в підгрупі традиційного лікування до 4,5% в підгрупі вакцинації та від 12,5% до з 4,5% вагітності, що не розвивається, відповідно. В генезі порушень репродуктивної функції у пацієнток II групи має значення не лише механічна перепона зустрічі гамет та просуванню зиготи, але і прозапальна тенденція імунної регуляції, що стає причиною втрат вагітності навіть після переносу ембріонів. Нормалізація локального імунітету, яку досягнуто в результаті лікування РЦУ, сприяє зменшенню частоти таких втрат.

Пацієнтки з РЦУ з групи чоловічих чинників неплодності в 22% втрачали вагітність, що настала за участі ДРТ. У жінок цієї категорії на етапі включення до дослідження було виявлено зрушення локального цервікального імунітету, що відрізняли їх від жінок без порушень цервікального епітелію. Саме ці

зрушення можуть виступати чинником, що зменшує ефективність ДРТ. Застосування протизапальної терапії та хірургічного видалення вогнища ураження призводить до неповної нормалізації локального цервікального імунітету через 6 місяців, а додавання вакцинації проти ВПЛ супроводжується наближенням всіх показників до значення контрольної групи через півроку. У жінок, що в рамках лікування РЦУ отримували вакцинацію, було зафіксовано меншу частоту репродуктивних втрат до 12 тижнів – 8% мимовільного викидня (проти 20% в групі традиційного лікування) та 4% - вагітності, що не розвивається (проти 12%).

Таким чином, ефективність лікування РЦУ на тлі неплідності із додатковою вакцинацією проти ВПЛ є вищою, ніж у разі лише протизапальної терапії та хірургічного методів, не лише на рівні частоти рецидивів РЦУ, але і на рівні нормалізації локального цервікального імунітету, та, як наслідок – на рівні ефективності лікування непліддя: зростання частоти успішної імплантації та зменшення частоти репродуктивних втрат до 12 тижнів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове рішення актуальної проблеми сучасної гінекології – діагностики та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з неплідністю - шляхом отримання нових даних про імунологічні зрушення цервікального епітелію та способи їх корекції.

1. Пацієнток з ановуляторним механізмом непліддя від всіх інших жінок з порушеною фертильністю відрізняє більш молодий вік (33,8 років проти 38,2 в групі контролю, 40,9 в групі тубо-перитонеальної неплідності, 39,8 – в групі чоловічої неплідності). Жінкам з ановуляторним та тубо-перитонеальним походженням непліддя властива висока частота соматичних станів, що сприяють злоякісній трансформації епітелію, зокрема – метаболічного синдрому (43,8% та 20,0% відповідно проти 8,0 в групі здорових жінок), інсулінорезистентності (34,4%, 12,3% та 4,4%), надлишкової маси тіла (39,8%, 40,0% та 18,4% відповідно) та ожиріння (24,2%, 23,8%, 16,8% відповідно).

Всім пацієнткам з непліддям властивим є помірний та виражений рівень стресу, за цією ознакою вони відрізняються від здорових жінок (50,0% в групі I, 46,7% - II та 52,1% - III, проти 22,3 в контрольній групі) і це також виступає додатковим чинником патогенезу цервікальних уражень

Серед рис репродуктивного анамнезу відзначено більшу частоту штучного переривання вагітності (13,1% проти 4,0% в КГ) та розриву шийки матки в попередніх пологах (21,9% та 10,0%) в групі тубо-перитонеальної неплідності, мимовільного переривання вагітності (10,1% та 3,4%) в групі ендокринної неплідності, а також поширеність істміко-цервікальної недостатності в попередніх вагітностях у всіх обстежених пацієнток (12,2% в I групі, 29,3% - в II та 6,7% в КГ). Серед особливостей гінекологічного анамнезу, що можуть сприяти канцерогенній дії ВПЛ – порушення менструального циклу в групі ендокринної неплідності (25,0% та 12,8% в КГ), гострі запалення органів малого тазу (45,9% та 12,8%) та ІПСШ в групі тубо-перитонеальної неплідності (36,9% та 8,0%).

2. Жінки, що звернулись з питанням ненастання вагітності, є різними за частотою поширення РЦУ, що залежить від чинника неплідності. В групі ендокринної неплідності частота РЦУ не відрізняється від групи здорових жінок (21,8% та 26,9% відповідно), в групах трубно-перитонеальної неплідності та неплідності, пов'язаної з чоловічим чинником є значно вищою (42,6% та 43,8%). Аналіз поширеності виявлення ВПЛ показав, що вірус частіше виявляють у жінок з усіма причинами порушення репродуктивної функції, а також частіше, ніж власне РЦУ –29,7% в групі ендокринного непліддя, 57,6% - тубо-перитонеального та 52,9% - у жінок з чоловічими причинами ненастання вагітності, в групі здорових жінок- 16,8%.

3. Мікроскопічне дослідження вагінальних виділень демонструє більшу поширеність запальної реакції у пацієток з тубо-перитонельним непліддям та чоловічими чинниками ненастання вагітності: виявлення понад 50 лейкоцитів в полі зору – в 37,7% та 28,1% відповідно, в контрольній групі – 6,4%, значної кількості злущених поверхневих епітеліальних клітин – 60,7%, 43,8% та 26,4% відповідно. Аналіз розподілу цих показників залежно від наявності РЦУ демонструє, що на тлі тубо-перитонеального непліддя кількість лейкоцитів понад 50 в полі зору виявляють у 63,4% жінок з РЦУ та у 19,6% жінок з нормальною будовою цервікального епітелію, підвищену кількість злущених поверхневих епітеліоцитів – у 76,6% та 48,5% відповідно. В групі жінок, вагітність у яких не наставала з причини чоловічих чинників неплідності, підвищену кількість лейкоцитів в полі зору виявляли в 35,8% на тлі РЦУ та в 19,1% на тлі незміненого епітелію, підвищену кількість злущених епітеліальних клітин – в 57,4% та 35,3% відповідно. У жінок з ендокринним походженням непліддя та жінок контрольної групи відмінностей в результатах мікроскопії виділень залежно від наявності РЦУ не виявлено.

4. Окреслено чітку залежність між поширеністю нормального ступеню вагінального мазка за Хей-Айсон та наявністю РЦУ. Серед жінок контрольної групи 64,8% учасниць з незміненим цервікальним епітелієм мали I ступінь мікроскопії піхвових виділень та лише 16,2% пацієток з РЦУ, групі

ненастання вагітності з причини чоловічих чинників 64,7% та 27,7%, в групі тубо-перитонеальної неплідності – 51,4% та 19,2% та і групі ендокринних причин порушення фертильності – 47,0% та 25,0% відповідно. Пацієнткам з ендокринною неплідністю було властиве домінування анаеробної мікрофлори на тлі РЦУ в 50% (14,0% в підгрупі незміненого цервікального епітелію), а жінкам з тубо-оваріальними та чоловічими чинниками неплідності – аеробної (63,4% та 39,6% проти 15,7 та 12,5%).

5. У жінок з тубо-перитонеальним походженням неплідності найбільш часто виявляли збудники, що передаються статевим шляхом - *Chlamidia trach* (27,0%) та *Trichomonas vaginalis* (30,3%), в групах інших причин порушення фертильності – не більше 18,5%. У пацієток з тубо-перитонеальними та чоловічими чинниками неплідності на тлі уражень цервікального епітелію частіше виявляють *Chlamidia trach* – (38,4% та 26,4% відповідно проти 18,5% та 11,7% у жінок з непорушеним цервікальним епітелієм), у жінок з ендокринним непліддям - *Mycoplasma genitalium* – 14,0% в підгрупі ранніх цервікальних уражень та 7,0% в підгрупі незміненого цервікального епітелію).

Поліінфікування є найбільш поширеним явищем в групі тубо-перитонеальної неплідності та є асоційованим з ураженням цервікального епітелію (48,1% проти 29,9% у жінок з незміненим епітелієм), найменш поширеним – в групі ендокринних причин порушення фертильності (7,8%).

6. Вміст ІЛ-8 в цервікальному слизі є вірогідно вищим у жінок з непліддям тубо-перитонеального (838 pg/ml) та чоловічого непліддя (659,9 pg/ml), ніж у здорових жінок (289,4 pg/ml) та у жінок з ендокринним непліддям (302,3 pg/ml). Проте навіть у них за наявності ураження цервікального епітелію спостерігають зростання вмісту цього прозапального чинника до 456,6 pg/ml та 558,3 pg/ml. Натомість зростання прозапального ІЛ-6 виявлено лише у жінок з ураженням цервікального епітелію. Вміст секреторного інгібітора лейкоцитарної протейнази в цервікальному слизі було підвищено у всіх пацієток з непліддям, незалежно від його причини (від 314,1 pg/ml до 398,9 pg/ml), в групі здорових жінок – 144,8 pg/ml. Вміст лактоферину в слизі

цервікального каналу було знижено у всіх пацієнток з порушеною фертильністю (від 13,6 pg/ml до 28,6 pg/ml) , в групі здорових жінок – 64,8 pg/ml. Лише у пацієнток з супутніми цервікальними ураженнями виявлено значний негативний кореляційний зв'язок між вмістом лактоферину та ІЛ-8.

7. На тлі протизапальної терапії та хірургічного лікування протягом 6 місяців спостерігається незначне зниження цервікальної концентрації ІЛ-8 (від 602,3 pg/ml до 434,7 pg/ml у жінок з ендокринним непліддям, від 738,9 pg/ml до 476,9 pg/ml в групі тубо-перитонеального непліддя, від 769,2 pg/ml до 399,1 pg/ml у жінок з чоловічими факторами ненастання вагітності) та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (від 328,8 pg/ml до 211,4 pg/ml, від 314,8 pg/ml до 247,2 pg/ml та від 324,1 pg/ml до 239,3 pg/ml відповідно), але вірогідне до показника здорових жінок зниження вмісту ІЛ-6 (від 335,8 pg/ml до 134,9 pg/ml, від 289,3 pg/ml до 136,8 pg/ml відповідно). Вакцинація двохвалентною вакциною проти ВПЛ у комплексі з протизапальною терапією та хірургічним лікуванням у жінок з РЦУ та неплідністю призводила до більш виражених змін у вмісті прозапальних моаркерів в цервікальному слизі - ІЛ 8 через 6 місяців після лікування - від 518,3 pg/ml до 213,4 pg/ml в групі ендокринної неплідності, від 687,7 pg/ml до 223,6 pg/ml в групі тубо-перитонеальної неплідності, від 898,8 pg/ml до 256,4 pg/ml в групі чоловічої неплідності; ІЛ -6 від 397,3 pg/ml до 124,6 pg/ml, від 229,0 pg/ml до 143,9 pg/ml та від 345,3 pg/ml до 156,8 pg/ml відповідно, секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази від 359,8 pg/ml до 121,3 pg/ml, від 368,9 pg/ml до 122,3 pg/ml та від 327,8 pg/ml до 125,6 pg/ml відповідно.

8. Застосування вакцинації проти ВПЛ при лікуванні жінок з ранніми цервікальними ураженнями на тлі непліддя в рамках підготовки до застосування допоміжних репродуктивних технологій дозволяє підвищити їх ефективність. Зокрема, на тлі проведеної вакцинації відмічено зростання частоти вдалої імплантації з першої спроби до 76,9% від 53,3% на тлі традиційного лікування в групі ендокринного непліддя, до 75,0% від 57,1% в

групі тубо-перитонеального непліддя, до 88,4% від 74,1 в групі чоловічих чинників непліддя, а також зменшення частоти репродуктивних втрат до 12 тижнів вагітності до 16,7% від 50% в групі ендокринної неплідності, до 9,0% від 29,2% в групі тубо-перитонеальної неплідності та до 12,0% від 32,0% в групі чоловічих чинників неплідності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінкам, що звернулись з приводу ненастання вагітності, рекомендовано в рамках обстеження проводити цервікальне котестування, що дозволяє більш точно оцінити стан цервікального епітелію як інтегрального показника імунної та гормональної регуляції.
2. Включення вакцинації проти ВПЛ до комплексного лікування пацієнток з РЦУ та тлі непліддя дозволяє не лише покращити ефективність терапії, але і підвищити результативність допоміжних репродуктивних технологій.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко Н, Грідіна І, Ломейко О. Хронічний ендометрит як чинник порушення репродуктивного здоров'я жінок. Запорізький медичний журнал. 2015; 6:93-97. doi:10.14739/2310-1210.2015.6.56307
2. Демченко І. Інструкція щодо застосування набору реагентів для забарвлення за Грамом з нейтральним червоним. ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика». 2012;
3. Донська Ю, Лоскутова Т, Сімонова Н, Петулько А. Оптимізація лікування жінок з хронічним ендометритом як резерв підвищення фертильності. *World Science*. 2018; 10(38):28-32. doi:10.31435/rsglobal_ws/31102018/6175
4. Загородня О., Моцюк Ю., Амерханова Т. Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури) . *Репродуктивне здоров'я жінки*, 2023. (4) 79–84. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285769>
5. Наказ МОЗ України №2264 від 15.12.2022 «Про затвердження стандартів медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення».
6. Потопов В, Медведєв М, Донська Ю. Проблема поєднання гіперпроліферативних процесів матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2013; 11(1):138-14.
7. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013; 123(2):18-24. doi:10.1016/j.ijgo.2013.09.008
8. Adamczak R., Dubiel M. Concentrations of matrix metalloproteinase 9, interleukin 4, and interleukin 8 in follicular fluid, and the results of *in vitro* fertilization *Journal of International Medical Research*. 2022. 50:9 <https://doi.org/10.1177/03000605221125641>
9. Akbaribazm M, Goodarzi N, Rahimi M. Female infertility and herbal medicine: An overview of the new findings. *Food Sci Nutr*. 2021; 15;9(10):5869-5882. doi:10.1002/fsn3.2523

10. Ajila V., Babu S., Shetty V., Hegde S. TI - Secretory Leukocyte Protease Inhibitor in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2021. 143:491-495
DO - 10.4103/ijmpo.ijmpo_75_18
11. Aitken CA, Siebers AG, Matthijse SM et al. Management and treatment of cervical intraepithelial neoplasia in the Netherlands after referral for colposcopy. *Acta obstetrica and gynaecologica Scandinavica*. 2019; 98(6):737-7.
doi:10.1111/aogs.13547
12. Arshad N, Naeem MA, Bilal M et al. Cervical Abnormalities are related to Infertility: A Review. *LGU Journal of Life Sciences*. 2023; 7(1).
doi.org/10.54692/lgujls.2023.0701242
13. Athanasiou A, Veroniki A, Efthimiou O 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; 23(8):1097-1108. doi:10.1016/S1470-2045(22)00334
14. Bae JY, Kim EK, Yang DH et al. Reciprocal interaction between carcinoma-associated fibroblasts and squamous carcinoma cells through interleukin-1 α induces cancer progression. *Neoplasia*. 2014; 20;16(11):928-38.
doi:10.1016/j.neo.2014.09.003
15. Balen AH, Dresner M, Scott EM, et al. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? *BMJ*. 2006; 332(7539):434-5.
doi:10.1136/bmj.332.7539.434
16. Balode E, Pilmane M, Rezeberga D et al. Interleukin IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10 Expression in Different Staging of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Acta Chirurgica Latviensis*. 2018; 17(1):8-14. doi:10.1515/chilat-2017-0010
17. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ et al. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Res*. 2008; 28(3B):1763-1766.
18. Benard VB, Watson M, Castle PE et al. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(5):1117-1123.
doi:10.1097/aog.0b013e31826e4609

19. Benedet JL, Nickerson KG, White GW. Laser therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1981; 58(2):188–91.
20. Bermedo-Carrasco S, Waldner CL. The role socio-demographic factors in premature cervical cancer mortality in Colombia. *BMC Public Health.* 2016; 15:16:981. doi:10.1186/s12889-016-3645-1
21. Boivin J, Bunting L, Collins JA et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007; 22(6):1506-12. doi:10.1093/humrep/dem046
22. Bohmer G, van den Brule AJ, Brummer O et al. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(1):118–120. doi:10.1067/mob.2003.439
23. Brannigan R, Lipshultz L. Sperm Transport and Capacitation. *Glob libr women's med.* 2008; ISSN:1756-2228. doi:10.3843/GLOWM.10316
24. Camargo MJ, Russomano FB, Tristao MA et al. Large loop versus straight-wire excision of the transformation zone for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial of electrosurgical techniques. *BJOG.* 2015; 122(4):552-7. doi:10.1111/1471-0528.13200
25. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021;326(1):65–76. doi:10.1001/jama.2021.4788
- 26.154. Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res.* 2018; 5:46–58. doi:10.1016/j.pvr.2017.12.006
26. Chambers GM, Dyer S, Zegers-Hochschild F et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014. *Human Reproduction.* 2021; 36(11):2921-2934. doi:https://doi.org/10.1093/humrep/deab198
27. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A et al. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses.* 2018; 10(12):729. doi:10.3390/v10120729

28. Chung-Hoon K, Jei-Won M, Shin Yong M. The effect of interleukin 6 on controlled ovarian stimulation results and IVF outcome in infertile women with adenomyosis undergoing IVF. *Fertility and Sterility*. 2019; 112(3) E187. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.07.606
29. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Human reproduction update*. 18(5):568-585. doi:10.1093/humupd/dms024
30. Conroy S, Krzyt FAE, Wagemakers M, Bhat KPL, den Dunnen WFA. IL-8 associates with a pro-angiogenic and mesenchymal subtype in glioblastoma. *Oncotarget*. 2018.9(21):15721-15731. doi: 10.18632/oncotarget.24595.
31. Crow JM. HPV: The global burden. *Nature*. 2012; 30;488(7413):S2-3. doi:10.1038/488S2a
32. Deshpande PS, Gupta AS. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *J Hum Reprod Sci*. 2019;12(4):287-293. doi:10.4103/jhrs.JHRS_140_18
33. Doorbar J, Quint W, Banks L et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012; 30(5):F55–F70. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.083
34. Douglas T, Hannila S. Working from within: how secretory leukocyte protease inhibitor regulates the expression of pro-inflammatory genes. *Biochemistry and Cell Biology*. 2022. 100(1): 1-8. <https://doi.org/10.1139/bcb-2021-0284>
35. Egemen D, Cheung LC, Chen X et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020; 24(2):132-143. doi:10.1097/LGT.0000000000000529
36. El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR et al. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Low Genit Tract Dis*. 2017; 21(2):129-136. doi:10.1097/LGT.0000000000000287

37. Evans TG, Bonnez W, Rose RC et al. A Phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis.* 2001; 183(10):1485-93. doi:10.1086/320190
38. Ferlay J, Shin H, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *International J Cancer.* 2010; 127(12):2893-2917. doi:10.1002/ijc.25516
39. Fisher DT, Appenheimer MM, Evans SS. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. *Seminars in immunology.* 2014; 26(1):38-47. doi:10.1016/j.smim.2014.01.008
40. Foresta C, Noventa M, De Toni L et al. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology.* 2015; 3(2):163-73. doi:10.1111/andr.284
41. Fox CA, Meldrum SJ, Watson BW. Continuous measurement by radio-telemetry of vaginal pH during human coitus. *J Reprod Fertil.* 1973; 33(1):69-75. doi:10.1530/jrf.0.0330069
42. Gage JC, Schiffman M, Katki HA et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(8):dju153. doi:10.1093/jnci/dju153
43. Galon J, Angell HK, Bedognetti D et al. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures. *Immunity.* 2013; 39(1):11–26. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.008
44. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C et al. Female infertility: which role for obesity? *Int Journale Obes Suppl.* 2019; 9(1)65–72 doi:10.1038/s41367-019-0009-1
45. Garolla A, Engl B, Pizzol D et al. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil Steril.* 2016; 105(1):65-72.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.018
46. Ghelardi A., Parazzini F., Martella F. et al. HPV vaccination after treatment for CIN2.

doi:10.1016/j.ygyno.2018.08.033 pmid:30197061

47.Giannini SL, Hanon E, Moris P et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006; 24(33-34):5937-49. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.005

48.González-Chávez S.A., Arévalo-Gallegos S., Rascón-Cruz Q. Lactoferrin: Structure, function and applications. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009.33:301.e1–301.e8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.

49.González-Sánchez M, Bartolome F, Antequera D et al. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. *EBioMedicine*. 2020; 57:102834. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102834

50.Gu L, Hong Z, Gao H et al. Incidence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma in women with high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: A retrospective analysis of 1858 cases stratified by age and human papillomavirus genotype. *Cytopathology*. 2019; 30(4):419-425. doi:10.1111/cyt.12717

51.Guerrero N, Zhang X, Rangel G et al. Cervical and breast cancer screening among Mexican migrant women. *Prev Chronic Dis*. 2016; 11:13:E104. doi:10.5888/pcd13.160036

52.Harro CD, Pang YY, Roden RB et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(4):284-92. doi:10.1093/jnci/93.4.284

53.Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(8):1865–74. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1507

54.Hendriks N, Koeneman MM, van de Sande AJM et al. Topical Imiquimod Treatment of High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (TOPIC-3): A Nonrandomized Multicenter Study. *J Immunother*. 2022; 45(3):180-186. doi:10.1097/CJI.0000000000000414

- 55.Hashmi AA, Naz S, Ahmed O et al. Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening: An Experience From Pakistan. *Cureus*. 2020; 12(12):e12293. doi:10.7759/cureus.12293
- 56.Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(5):342–350. doi:10.1038/nrc798
- 57.Harro C., Pang Y., Roden R. et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst*.2001. 93:284-92. doi:10.1093/jnci/93.4.284 pmid:11181775
- 58.He W, Sparén P, Fang F et al. Pregnancy Outcomes in Women With a Prior Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 Diagnosis : A Nationwide Population-Based Cohort Study With Sibling Comparison Design. *Ann Intern Med*. 2022; 175(2):210-218. doi:10.7326/M21-2793
- 59.Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(2):212.e1-212.e15. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.021
60. Incognito G. G., Di Guardo F., Gulino F. A., Genovese F., Benvenuto D., Lello C., Palumbo M. Interleukin-6 as A Useful Predictor of Endometriosis-Associated Infertility: A Systematic Review. *International Journal of Fertility and Sterility*, 2023.17(4): 226-230. doi: 10.22074/ijfs.2023.557683.1329
- 61.Jabeen F, Khadija S , Daud S. Prevalence of Primary and Secondary Infertility. *Review Article*. 2022; 22-28. doi:10.36348/sjm.2022.v07i01.004
62. Jakobsson M, Gissler M, Tiitinen A et al. Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Subsequent IVF Deliveries. *Hum Reprod*. 2008; 23(10):2252–5. doi: 10.1093/humrep/den271
63. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58(2):71–96. doi:10.3322/CA.2007.0010
- 64.Jin XW, Lipold L, Foucher J et al. Cost-Effectiveness of Primary HPV Testing, Cytology and Co-testing as Cervical Cancer Screening for Women Above Age 30

Years. *J Gen Intern Med.* 2016; 31(11):1338-1344. doi:10.1007/s11606-016-3772-5

65. Jug R, Bean SM. Bethesda system. *PathologyOutlines.* 2023;

66. Kabel A. Relationship between Cancer and Cytokines. *Journal of Cancer Research and Treatment.* 2014; 2(2):41-43. doi:10.12691/jcrt-2-2-3

67. Kacerovsky M, Musilova I, Baresova S et al. Cervical excisional treatment increases the risk of intra-amniotic infection in subsequent pregnancy complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2022; ISSN 0002-9378. doi:10.1016/j.ajog.2022.12.316

68. Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol.* 2020; 31(2):213-27. doi:10.1016/j.annonc.2019.11.004

69. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A et al. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health.* 2020; 20(1):274. doi:10.1186/s12889-020-8371-z

70. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022; 378: e070135 doi:10.1136/bmj-2022-070135

71. Keshavarzi F, Nankali A, Fakheri T et al. Cervical visual inspection with acetic acid as an alternative screening test for cervical cancer detection. *Int J Collab Res Intern Med Public Health.* 2013; 100(2):60-66.

72. Kim TJ, Jin H-T, Hur S-Y et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. *Nat Commun.* 2014; 5:5317 doi:10.1038/ncomms6317

73. Kong L, Zhou Y, Bu H et al. Deletion of interleukin-6 in monocytes/macrophages suppresses the initiation of hepatocellular carcinoma in mice. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 35(1):131. doi:10.1186/s13046-016-0412-1

- 74.Kotyza J. Interleukin-8 (CXCL8) in tumor associated non-vascular extracellular fluids: its diagnostic and prognostic values. A review. *Int J Biol Markers*. 2012; 27(3):169-78. doi:10.5301/JBM.2012.9261
- 75.Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(2):467–475
- 76.Kucukyıldız I, Karaca M, Akgor U et al. Endocervical polyps in high risk human papillomavirus infections. *Ginekol Pol*. 2022; 93(1):7-10. doi:10.5603/GP.a2021.0207
- 77.Kurai J, Onuma K, Sano H et al. Ozone augments interleukin-8 production induced by ambient particulate matter. *Genes Environ*. 2018; 40:14. doi:10.1186/s41021-018-0102-7
- 78.Kurtay S, Ali KY, Hussein AI. Frequency of cervical premalignant lesions in the gynecologic patients of a tertiary hospital in Mogadishu, Somalia. *BMC Women's Health*. 2022; 22(1):501. doi:https://doi.org/10.1186/s12905-022-02106-0
- 79.Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M et al. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ES
- 80.Larson DL. Myocutaneous flap reconstruction of the trunk and extremities in cancer surgery. *Prog Clin Biol Res*. 1983; 132D:421–8.
- 81.Lehoux M, D'Abramo CM, Archambault J. Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Public Health Genomics*. 2009; 12(5-6):268-80. doi:10.1159/000214918
- 82.Lessy BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril*. 2000; 73(6):1089-1096. doi:10.1016/s0015-0282(00)00519-7
- 83.Lew JB, Simms KT, Smith MA et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening

Program. *Lancet Public Health*. 2017; 2(2):e96-e107. doi:10.1016/S2468-2667(17)30007-5

84.Lewis RM, Laprise JF, Gargano JW et al. Estimated Prevalence and Incidence of Disease-Associated Human Papillomavirus Types Among 15- to 59-Year-Olds in the United States. *Sex Transm Dis*. 2021; 48(4):273-277. doi:10.1097/OLQ.0000000000001356

85.Li X, Xiang F, Dai J et al. Prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection and genotype distribution in Shanghai, China. *Virol Journal*. 2022; doi:10.1186/s12985-022-01879-y

86.Lin Y, Lin WY, Lin TW et al. Trend of HPV Molecular Epidemiology in the Post-Vaccine Era: A 10-Year Study. *Viruses*. 2023; 15(10):2015. doi:10.3390/v15102015

87.13. Lis R, Rowhani-Rathbar A, Manhart LE. Mycoplasma genitalium Infection and Female Reproductive Tract Disease: a meta-analysis. *Clinical Infectious Disease*. 2015; 61(3):418-26. doi:10.1093/cid/civ312

88.84.Long X, Ye Y, Zhang L et al. IL-8, a novel messenger to cross-link inflammation and tumor EMT via autocrine and paracrine pathways (Review). *Int J Oncol*. 2016; 48(1):5-12. doi:10.3892/ijo.2015.3234

89.Lowe JS, Anderson P, Stevens A. *Human histology*. Stevens & Lowe's. 2015;

90.Lueng SO, Vitonis A, Feldman S. Yield of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) among patients with and without known high-grade cervical dysplasia. *Soc Gynecol Oncologists*. 2020;

91.Luna J, Plata M, Gonzalez M et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One*. 2013; 31;8(12):e83431. doi:10.1371/journal.pone.0083431

92.Malvezzi H., Hernandez C., Piccinato C. A., Podgaec S. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Reproduction*, 2021. 158(1) :1-12.<https://doi.org/10.1530/REP-18-0618>

93.Massa E, Pelusa F, Celso A, Madariaga A, Filocco A, Morente C, Ghersevich S. Lactoferrin levels in cervical fluid from in vitro fertilization (IVF) patients —

- correlation with IVF parameters. *Biochemistry and Cell Biology*.2021. 99(1): 91-96. <https://doi.org/10.1139/bcb-2020-0098>
- 94.McCredie MR, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008; 9(5):425-434. doi:10.1016/S1470-2045(08)70103-7
- 95.Madendag I., Sahin M., Madendag Y. Evaluation of the levels of secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus of women with unexplained infertility *The Journal of obstetrics and gynecology research*.2020.46 (7):1128-1132<https://doi.org/10.1111/jog.14299>
- 96.Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012; 9(12):e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356
- 97.Massa E, Pelusa F, Lo Celso A et al. Lactoferrin levels in cervical fluid from in vitro fertilization (IVF) patients — correlation with IVF parameters. *Biochemistry and Cell Biology*. 2021; 99(1):91-96. doi:10.1139/bcb-2020-0098
- 98.Matsui T, Ojima A, Higashimoto Y et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits caveolin-induced interleukin-8 gene expression and proliferation of human prostate cancer cells. *Oncol Lett*. 2015; 10(4):2644-2648.
- 99.Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW et al. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *American Journal of Transplantation*. 2019; 19(11):3202-3206. doi:10.1111/ajt.15633
- 100.Melief CJM, Welters MJP, Vergote I et al. Strong vaccine responses during chemotherapy are associated with prolonged cancer survival. *Sci Transl Med*. 2020; 12(535):eaaz8235. doi:10.1126/scitranslmed.aaz8235
- 101.Mello V, Sundstrom RK. Cervical Intraepithelial Neoplasia. *StatPearls [Internet]*. 2023;
- 102.Melnikow J, Henderson JT, Burda BU et al. 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. doi:10.1001/jama.2018.10400
103. Monie A, Hung CF, Roden R et al. Cervarix: a vaccine for the prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer. *Biologics: Targets and Therapy*. 2008; 2(1):107–113. doi:10.2147/btt.s12160259
104. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012; 156(12):880-91. doi:10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424
105. Munger K, Baldwin A, Edwards KM et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol*. 2004; 78(21):11451–60. doi:10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004
106. Mustafa M, Sharifa A, Hadi J et al. Male and Female Infertility: Causes, And Management. *OSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2019; 18(9):27-32. doi:10.9790/0853-1809132732
107. Naik SD, Kumar VV, Joshi R et al. HPV inflammation mediate IL-6 through STAT3 signaling pathway in different grades of cervical cancer. *Cancer Research and Molecular Medicine*. 2016; 3(1)103-5.
108. Nakano FY, Leao RB, Esteves SC. Insights into the role of cervical mucus and vaginal pH in unexplained infertility. *MedicalExpress*. 2015; doi:10.5935/MedicalExpress.2015.02.07
109. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. Review. 2013; ISBN 1-900364-97-2
110. Nene BM, Hiremath PS, Kane S et al. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *Int J Gynecol Obstet*. 2008; 103(3):232–6. doi:10.1016/j.ijgo.2008.07.016
111. Nindl I, Rosl F. Molecular concepts of virus infections causing skin cancer in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008; 8(11):2199–2204. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02392.

- 112.Nishio H, Fujii T, Sugiyama J et al. Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Hum Reprod.* 2013; 28(7):1793-1798. doi:10.1093/humrep/det118
- 113.Orumaa M, Leinonen MK, Campbell S et al. Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: Nationwide study from 1992 to 2016. *International journal of cancer.* 2019; 145(10):2629-2638. doi:10.1002/ijc.32195
- 114.Osiagwu DD, Azenabor AE, Osijirin AA et al. Evaluation of interleukin 8 and interleukin 10 cytokines in liquid based cervical cytology samples. *Pan Afr Med J.* 2019; 26:32:148. doi:10.11604/pamj.2019.32.148.16314
- 115.Paavonen J., Naud P., Salmerón J.et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.*2009 374:301-14. doi:10.1016/S0140-6736(09)61248-4
- 116.Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(1):21–31. doi:10.1016/S1473-3099(05)70323-6
- 117.89.Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal.* 2022; 19:28. doi:10.25259/CMAS_03_07_2021
- 118.Patel KP, Korbitz PM, Gallagher JP et al. Ascitic calprotectin and lactoferrin for detection of spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *Translational Gastroenterology and Hepatology.* 2022; 25:7:37. doi:10.21037/tgh-20-323
- 119.Perkins RB, Guido RS, Castle PE et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020; 24(2):102-131. doi:10.1097/LGT.0000000000000525
- 120.Prendiville W, Davies R, Berry PJ. A low voltage diathermy loop for taking cervical biopsies: a qualitative comparison with punch biopsy forceps. *Br journal Obstet Gynaecol.* 1986; 93(7):773–6.

- 121.Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. Review. 2017;
- 122.Ramos MC, Mardegan MC, Peghini BC et al. Expression of cytokines in cervical stroma in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after treatment with intralesional interferon alpha-2b. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010; 31(5):522-9.
- 123.Rangel EL, Castillo-Angeles M, Easter SR et al. Incidence of Infertility and Pregnancy Complications in US Female Surgeons. *JAMA Surg.* 2021; 156(10):905–915. doi:10.1001/jamasurg.2021.3301
- 124.Sahlgren H, Elfström KM, Lamin H et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women with HPV persistence exiting an organized screening program. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(3):253.e1-253.e8. doi:10.1016/j.ajog.2019.09.039
- 125.Sand F., Kjaer S., Frederiksen K., Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer* 2020.147:641-7.pmid:31648368
- 126.Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):266-71. doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.026
- 127.Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2006; 118:2048-55. doi:10.1002/ijc.21604
- 128.Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol.* 2012; 10(10):681-92. doi:10.1038/nrmicro2872
- 129.Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(5):501-508. doi:10.1093/jnci/djx225

130. Shahmoradi Z, Damgacioglu H, Clarke MA et al. Cervical Cancer Incidence Among US Women, 2001-2019. *JAMA*. 2022; 328(22):2267–2269. doi:10.1001/jama.2022.17806
131. Silva AB, Carreiro F, Ramos F et al. The role of endocrine disruptors in female infertility. *Mol Biol Rep*. 2023; doi:10.1007/s11033-023-08583-2
132. Simms KT, Steinberg J, Caruana M et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(3):394-407. doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30836-2
133. Singh A, Pandey K, Arya S et al. Role Of Interleukin-8 In Predicting Endometriosis In Patients With Chronic Pelvic Pain & Infertility. *Era J. Med. Res*. 2020; 7(2):176-180. doi:10.24041/ejmr2020.30
134. Sharif K, Olufowobi O. The structure, chemistry and physics of human cervical mucus. In: Jordan JA, Singer A, editors. *The Cervix*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006; p. 157-68.
135. Shi J, Wei PK. Interleukin-8: A potent promoter of angiogenesis in gastric cancer. *Oncol Lett*. 2016. 11(2):1043-1050. doi: 10.3892/ol.2015.4035.
136. Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2015; 10(5):e0126936. doi:10.1371/journal.pone.0126936
137. Spracklen CN, Harland KK, Stegmann BJ et al. Cervical Surgery for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Prolonged Time to Conception of a Live Birth: A Case-Control Study. *BJOG*. 2013; 120(8):960–5. doi:10.1111/1471-0528.12209
138. Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer*. 2010. 20;5:19. doi: 10.1186/1750-9378-5-19.
139. Stary G, Bangert C, Tauber M et al. Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells. *J Exp Med*. 2007; 204(6):1441–51. doi:10.1084/jem.20070021

140. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2020; 9(2):161-169. doi:10.1016/S2214-109X(20)30459-9
141. Stern PL, Van Der Burg SH, Hampson IN et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine*. 2012; 30(5):F71-82. doi:10.1016/j.vaccine.2012.05.091
142. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660
143. Swift A, Reis P, Swanson M. Infertility Stress, Cortisol, Coping, and Quality of Life in U.S. Women Who Undergo Infertility Treatments. *Journal of Obstetric Gynecologic & Neonatal Nursing*. 2021; 50(3):275-288. doi:10.1016/j.jogn.2020.12.004
144. Tamparol C, Lewis M. *Diseases of Human body*. F.A.Davis. 1989; ISBN9780803625051
145. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KA et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018; doi:10.1136/bmj.k499
146. Tavares-Murta BM, de Resende AD, Cunha FQ et al. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(1):93-9. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.06.015
147. Teoh J, Pather S, Narayan R. Use of an Arabin pessary to prevent preterm birth in pregnancy complicated by a short cervix after cervical conization for cervical adenocarcinoma with residual disease: A case report and literature review. *Case Reports in Women's Health*. 2022; 5:36:e00437. doi:10.1016/j.crwh.2022.e00437
148. The Tombola Group; Sharp L, Cotton S et al. After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial. *BJOG*. 2009; 116(11):1506-1514. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02263.

- 149.Thum MY, Abdalla HI, Bhaskaran S, Harden EL, Ford B, Sumar N. The relationship of systemic TNF-alpha and IFN-gamma with IVF treatment outcome and peripheral blood NK cells. *Am J Reprod Immunol.*2007. 4. 57(3):210-7. DOI:[10.1111/j.1600-0897.2006.00465.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00465.x)
- 150.Vahedpoor Z, Behrashi M, Khomehchian T et al. Comparison of the diagnostic value of the visual inspection with acetic acid (VIA) and Pap smear in cervical cancer screening. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019; 58(3):345-348. doi:10.1016/j.tjog.2019.03.010
- 151.Vahedpour Z, Abedzadeh-Kalahroudi M, Sehat M et al. Comparison of Cervical Levels of Interleukins-6 and -8 in Patients with and without Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021; 1;22(4):1225-1230. doi:10.31557/APJCP.2021.22.4.1225
- 152.Van Poelgeest MIE, Welters MJP, Vermeij R et al. Vaccination against oncoproteins of HPV16 for noninvasive Vulvar/Vaginal lesions: lesion clearance is related to the strength of the T-cell response. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(10):2342–50. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2594
- 153.Vander B, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62:2-10. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
- 154.Vidal A.C., Skaar D., Maguire R. IL-10, IL-15, IL-17, and GM-CSF levels in cervical cancer tissue of Tanzanian women infected with HPV16/18 vs. non-HPV16/18 genotypes. *Infect Agents Cancer.* 2015. 10:10 doi.org/10.1186/s13027-015-0005-1
- 155.Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006; 95(11):1459-66. doi:10.1038/sj.bjc.6603469
- 156.Vural G, Polat N compilers. Human PapillomaVirus Frequency and Genotypes; Evaluation of the 4879 Screenings Made with Polymerase Chain Reaction and Chip Array Between 2001 and 2019 in Istanbul [bibliography]. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul;* 2021. Vol.55(I2), p.232-236. doi:10.14744/SEMB.2021.67355

157. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189(1):12–19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)
158. Wheeler CM, Torres-Martinez NE, Torres-Chavolla E et al. Comparing the performance of 2 human papillomavirus assays for a new use indication: a real-world evidence-based evaluation in the United States. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2024; 230(2):243.e1 - 243.e11. doi:10.1016/j.ajog.2023.09.100
159. Wise LA, Willis SK, Perkins RB et al. A prospective study of treatments for cervical intraepithelial neoplasia and fecundability. *Original Research Gynecology*. 2020; 223(1):96.e1-96.e15. doi:10.1016/j.ajog.2019.12.017
160. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021; 70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1
161. World Health Organization. Infertility Definition and Terminology. World Health Organization. 2020;
162. Yan J., Liu C., Zhao H. *et al*. A cross-sectional study on the correlation between cytokines in a pelvic environment and tubal factor infertility. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020. 20: 644 <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03322-y>
163. Ying LY, Wu LH, Loke AY. The Experience of Chinese Couples Undergoing In Vitro Fertilization Treatment: Perception of the Treatment Process and Partner Support. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0139691. doi:10.1371/journal.pone.0139691
164. Yuan S, Qiu Y, Xu Y et al. Hongjing Wang, Human papillomavirus infection and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020; 40(2),p229-237. doi:10.1016/j.rbmo.2019.10.019
165. Yung MM-H, Tang HW-M, Cai PC-H et al. GRO- α and IL-8 enhance ovarian cancer metastatic potential via the CXCR2-mediated TAK1/NF κ B signaling cascade. *Theranostics*. 2018; 8(5)1270-1285. doi:10.7150/thno.22536
166. Zeltins A. Protein complexes and virus-like particle technology. *Subcell Biochem*. 2018; 88:379–405. doi:10.1007/978-981-10-8456-0_16

167. Zhao XL, Zhao S, Xia CF et al. Cost-effectiveness of the screen-and-treat strategies using HPV test linked to thermal ablation for cervical cancer prevention in China: a modeling study. *BMC Med.* 2023; 21(1):149. doi:10.1186/s12916-023-02840-8
168. Zhang E, Feng X, Liu F et al. Roles of PI3K/Akt and c-Jun signaling pathways in human papillomavirus type 16 oncoprotein-induced HIF-1 α , VEGF, and IL-8 expression and in vitro angiogenesis in non-small cell lung cancer cells. *PLoS One.* 2014; 9(7):e103440. doi:10.1371/journal.pone.0103440
169. Zacharis K, Anagnostaki I, Tsapadikou V et al. HPV infection as an incidental finding during dilation and curettage in postmenopausal women. *European Journal of Midwifery.* 2023; 7(1):A146 doi:10.18332/ejm/172212
170. Zarogoulidis P, Yarmus L, Darwiche K, Walter R, Huang H, Li Z, Zaric B, Tsakiridis K, Zarogoulidis K. Interleukin-6 cytokine: a multifunctional glycoprotein for cancer. *Immunome Res.* 2013. 9(62):16535. doi: 10.1186/2090-5009-9-1.
171. Zhang Y, Lu C, Zhang J. Lactoferrin and Its Detection Methods: A Review. *Nutrients.* 2021;13(8):2492. doi:10.3390/nu13082492
172. Zhang W, Yao JL, Dong SC, Hou FQ, Shi HP. SLPI knockdown induced pancreatic ductal adenocarcinoma cells proliferation and invasion. *Cancer Cell Int.* 2015 Apr 1;15:37. doi: 10.1186/s12935-015-0182-4.
173. Zhang X, Deng X, Mo Y et al. Relationship between infertility-related stress and resilience with posttraumatic growth in infertile couples: gender differences and dyadic interaction. *Human Reproduction.* 2021; 36(7):1862–1870. doi:10.1093/humrep/deab096
174. Zhu Y, Wang Y, Hirschhorn J et al. Human Papillomavirus and Its Testing Assays, Cervical Cancer Screening, and Vaccination. *Advances in Clinical Chemistry.* 2017; 81:135-192. doi:10.1016/bs.acc.2017.01.004
175. Zhou Z, Zheng D, Wu H et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study. *BJOG.* 2018; 125(4):432-441. doi:10.1111/1471-0528.14966

176. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002; 2(5):342-50. doi:10.1038/nrc798

The Kessler Psychological Distress Scale (K10)

Вам буде представлено 10 питань. Ваша задача обрати відповідь, яка найбільше відповідає вашому самопочуттю за останній місяць.

За останні 30 днів як часто:

1. Ви відчували себе виснаженою без очевидної на це причини.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

2. Ви були знервованою.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

3. Ви так сильно нервували, що нічого не могло вас заспокоїти.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

4. Ви відчували розпач/безнадію.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

5. Ви були неспокійною або метушливою.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

6. Ви були настільки неспокійною, що не могли всидіти на місці.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

7. Ви відчували себе пригнічено.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

8. Ви відчували, що все вимагає зусиль.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

9. Ви були настільки сумною, що нічого не могло вам покращити настрій.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

10. Ви відчували себе нікчемною людиною.

- (1) Ніколи
- (2) Рідко
- (3) Іноді
- (4) Часто
- (5) Завжди

Шановна пані!

Для участі у нашому дослідженні просимо Вас відповісти на наступні питання

Конфіденційність інформації є гарантованою

Чи маєте ви наступні захворювання:

- Вроджені вади серця
- Набуті вади серця
- Міокардит
- Порушення серцевого ритму
- Гіпертонічна хвороба
- Бронхіт
- Бронхіальна астма
- Туберкульоз
- Хронічне обструктивне захворювання легень
- Хронічний пієлонефрит
- Гострий пієлонефрит в минулому
- Гломерулонефрит
- Зміни щитовидної залози, виявлені при ультразвуковому дослідженні
- Підвищений ТТГ
- Прийом тироксину
- Цукровий діабет
- Інсулінорезистентність
- Метаболічний синдром

Чи маєте Ви перелічені особливості способу життя

- Паління від 5 до 10 цигарок на день
- Вживання замінників цигарок
- Прийом від 1 до 5 порцій алкоголю на тиждень (порція алкоголю 0,5 л пива, 200 мл сухого вина або 50 мл горілки чи коньяку),
- Вживання наркотичних препаратів

- Вживання психотропних препаратів
- Тривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів (понад 2 тижні)

Особливості репродуктивної функції

- В якому віці Ви мали першу менструацію?
- Чи мали ви маткові кровотечі в підлітковому віці?
- Чи мали Ви надмірні менструальні кровотечі в дорослому віці?
- Чи мали Ви часті відхилення в тривалості менструального циклу понад 2 тижнів?
- Якими методами Ви запобігали вагітності?
- Скільки вагітностей Ви мали в минулому?
- Скільки пологів Ви мали в минулому?
- Які ускладнення пологів Ви мали?
- Чи мали Ви курси лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом ?
- Чи мали Ви запальні захворювання внутрішніх статевих органів?
- Чи проходили Ви раніше лікування з приводу патології шийки матки?