

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

Зак

**ЗАРІЧАНСЬКА ХРИСТИНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК: 618.146-002.446/-007.17-06:[618.17:618.3/.5-06]

**РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ІЗ ПЕРЕДРАКОВОЮ  
ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ**

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук  
за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»

Робота виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені  
П. Л. Шупика

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Лакатош Володимир Павлович**, професор кафедри  
госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти Національного  
медичного університету імені О. О. Богомольця;

доктор медичних наук, старший дослідник **Коломієць Олена Володимирівна**,  
головний науковий співробітник відділення профілактики і лікування гнійно-запальних  
захворювань в акушерстві ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства  
НАМН України»;

доктор медичних наук, професор **Бойчук Алла Володимирівна**, завідувачка кафедри  
акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського  
національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Відновлення та збереження репродуктивної функції є одним з пріоритетних напрямків розвитку медицини в Україні, що реалізовується у створенні вітчизняних стратегій щодо збереження репродуктивного здоров'я та поліпшення демографічної ситуації в Україні Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» та Національного проекту «Нове життя» (Жилка Н.Я., Щербінська О.С., 2024; Моїсеєнко Р.О. та співавт., 2023). Однією із актуальних проблем сучасної гінекології є доброякісні та передракові ураження шийки матки, які є невід'ємним етапом щодо розвитку злоякісної патології шийки матки (Бойчук А.В. та співавт., 2024).

Диспластичний епітелій, який знаходиться в шийці матки, має певну динамічність: зворотна регресія відбувається лише у 6,0%, прогресування дисплазії спостерігається у 30,0%, а у 40,0% діагностується рак шийки матки (РШМ) (Бойчук А.В. та співавт., 2024; Ві D. et al., 2024). У світі РШМ займає друге місце у групі онкологічних захворювань у жінок: щорічна захворюваність становить біля 500 тис. жінок, і половина із них помирає, кількість смертей від цервікального раку, згідно прогнозу ВООЗ (2020), у 2025 році мала зрости до 320 тисяч, а у 2030 – до 435 тисяч випадків; 2022 році смертність від РШМ склала 266 000, що становило 7,5% усіх смертей від раку у жінок у світі (Siegel R.L. et al., 2023), у 2023 році в Україні зареєстровано 2 962 нових випадків раку шийки матки, з них 1075 жінок померли від цієї хвороби, на запущених стадіях було виявлено у 36,6% випадків (Ренкас О.П., Свінцицький В.С., 2025).

Відомо, що РШМ передують диспластичні зміни у клітинах епітелію та ураження строми, фундаментаальною для розвитку даних уражень є папіломавірусна інфекція (Суханова А.А. та співавт., 2024). За останні десятиліття наше розуміння біології вірусу папіломи людини (ВПЛ) та його епідеміології зросло експоненціально, що призвело до створення нових методів скринінгу та рекомендацій і, звичайно, вакцин проти ВПЛ, які служать для профілактики РШМ. Усвідомлення природного перебігу цих уражень дає нам широкий проміжок часу для раннього виявлення цього стану та своєчасного й ефективного лікування пацієнток.

Лікування захворювань шийки матки продовжує посідати центральне місце в системі профілактичних засобів боротьби із РШМ. У жінок з передраковою патологією шийки матки (ППШМ) підвищується частота неплідності, передчасних пологів, внутрішньоутробного інфікування плода, ускладнень в пологах та післяпологовому періоді (Бойчук А.В. та співавт., 2024; Туманова Л.Є., Коломієць О.В., 2022). Для лікування ППШМ запропоновані різноманітні консервативні та оперативні методи лікування. В гінекологічній практиці використання консервативних методів лікування для ППШМ обмежене через низьку ефективність та численні рецидиви цієї патології, в той же час, зростає інтерес до вивчення ефективності немедикаментозних методів лікування ППШМ, диференційованого підходу до лікування ППШМ у жінок різного репродуктивного віку. Частота розвитку гестаційних ускладнень і несприятливих наслідків вагітності достовірно вища порівняно з вагітними без патологічних змін шийки матки, отже необхідність диференційованого підходу до проведення прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок із доброякісною та передраковою патологією ШМ є очевидною. У літературі зустрічаються суперечливі думки з приводу особливостей вагітності і пологів після оперативних втручань на шийці матки: одні автори

вважають, що це не призводить до серйозних ускладнень (Скuryтiна Н.Г., 2016; Loorik D.L. et al., 2023), iншi вiдмiчають несприятливий вплив манiпуляцiй на iх перебiг (Костюк I.Ю., 2021; Miller E.S. et al., 2025).

Останнiми роками дослiдження ряду вчених спрямованi на визначення впливу вiрусної i бактерiальної iнфiкованостi шийки матки на перебiг вагiтностi i пологiв. Доведено, що статус вагiтностi сприяє тимчасовому пригнiченню клiтинного iмунiтету, через що iнфекцiї з латентного стану переходять у субклiнiчну i клiнiчну форму. За даними авторiв, субклiнiчна форма ВПЛ не є загрозою для вагiтностi, тодi як клiнiчна форма може призвести до ускладнень вагiтностi, пологiв i пiсляпологового перiоду (Коломiєць О.В. та спiвавт., 2025). Важливу роль вiдiграє пошкодження архiтектонiки шийки матки, гормональний дисбаланс, дисфункцiя iмунної i цитокiнової систем. Найбiльш згубну дiю на морфологiчну структуру епiтелiю шийки матки проявляє ВПЛ; що ж до розвитку акушерських i перинатальних ускладнень, то найбiльш негативний вплив чинять хламiдiйна, герпетична та цитомегаловiрусна iнфекцiя (Суслiкова Л.В., Сербенюк А.В., 2021). Залишаються недостатньо визначеними механiзми реалiзацiї впливу цих чинникiв на розвиток акушерської патологiї i патологiї шийки матки, тому можна передбачити, що на даний час профiлактика i лiкування цих ускладнень має переважно симптоматичний, а не етiопатогенетичний характер. У роботах, присвячених вивченню впливу ексцизiї шийки матки на перебiг вагiтностi та пологiв, зазначається, що останнi призводять до формування iстмiко-цервикальної недостатностi (ЩН), також зустрiчаються й iншi ускладнення, такi як стеноз шийки матки, дистоцiя шийки матки в пологах, плацентарна дисфункцiя мимовiльнi викиднi, передчаснi пологи (Лакатош В.П. та спiвавт., 2023; Скuryтiна Н.Г., 2017; Jeromel S. et al., 2024).

Резюмуючи вищесказане, очевидно, що оперативне втручання має бути зведене до мiнiмуму в групi жiнок репродуктивного вiку, оскiльки за даними авторiв бiльш нiж у половини жiнок, якi перенесли iнвазивнi втручання на шийцi матки, зустрiчаються ускладнення гестацiї. Можливість збереження фертильностi є основним питанням у пацiєнток репродуктивного вiку з ППШМ, за вiдсутностi рецидиву вагiтностi є припустимою через один-два роки пiсля лiкування. Проведення даного дослiдження продиктоване важливистю проблеми ППШМ у жiнок репродуктивного вiку, необхiднiстю вибору оптимальних способiв виявлення захворювань шийки матки, а також неоднозначнiстю думок щодо ведення жiнок, яким було проведено втручання на шийцi матки в анамнезi, пiд час вагiтностi.

**Зв'язок роботи з науковими планами, темами.** Дисертацiя є одним з етапiв науково-дослiдної роботи кафедри акушерства i гiнекологiї Нацiонального унiверситету охорони здоров'я України iменi П. Л. Шупика «Актуальнi аспекти охорони репродуктивного здоров'я жiнок, прегравiдарної пiдготовки та пренатальної дiагностики в сучасних умовах» (номер державної реєстрацiї: 0117U006095, термiн виконання 2017–2025 рр.), авторка є спiввиконавцем теми.

**Мета дослiдження** – пiдвищення ефективностi вiдновлення репродуктивної функцiї та зниження частоти ускладнень перебiгу при вагiтностi та пологах у жiнок рiзного репродуктивного вiку з передраковою патологiєю шийки матки шляхом диференцiйованого пiдходу до хiрургiчного лiкування, удосконалення та впровадження науково обгрунтованого комплексу дiагностичних i лiкувальних заходiв для даної патологiї.

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

1. Провести ретроспективний аналіз анамнезу жінок репродуктивного віку із передраковою патологією шийки матки.
2. Вивчити фактори ризику виникнення передракової патології шийки матки у жінок різного репродуктивного віку.
3. Провести клініко-статистичний аналіз репродуктивного здоров'я жінок різних вікових груп із передраковою патологією шийки матки.
4. Дослідити сучасні можливості клініко-лабораторної діагностики передракової патології шийки матки у жінок різного репродуктивного віку.
5. Провести диференційований підхід до вибору методу лікування, надати порівняльну характеристику наближених та віддалених його результатів у пацієнток з передраковою патологією шийки матки.
6. Удосконалити алгоритм лікувальної тактики у жінок із передраковою патологією шийки матки, заснований на диференційованому підході до різних методів лікування.
7. Оцінити ефективність застосування різних методів лікування передракової патології шийки матки у жінок різного репродуктивного віку на частоту настання вагітності, акушерських і перинатальних ускладнень.
8. Розробити та впровадити алгоритм організаційних та діагностично-лікувальних заходів у жінок різного репродуктивного віку із передраковою патологією шийки та оцінити його ефективність у відновленні репродуктивного здоров'я у них.

*Об'єкт дослідження* – репродуктивне здоров'я та передракова патологія шийки матки у жінок різного репродуктивного віку.

*Предмет дослідження* – фактори ризику виникнення передракової патології шийки матки, її діагностика, вибір методів лікування передракової патології шийки матки, оцінка віддалених наслідків лікування, підготовка до вагітності та її перебіг.

*Методи дослідження* – анкетні, клінічні, анамнестичні, інструментальні, цитологічні, гістологічні, бактеріологічні, бактеріоскопічні, молекулярно-біологічні, імуногістохімічні, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше, в результаті проведеного дослідження, отримано нові дані, пов'язані із клінікою та діагностикою передракової патології шийки матки, оцінений рівень та структура даної патології з урахуванням віку жінки та преморбідного фону. Розширені дані щодо патогенезу та механізму виникнення передракових захворювань шийки матки у жінок різного віку. Встановлена кореляційна залежність між вірусним навантаженням вірусу папіломи людини та ступенем інтраепітеліальних уражень на шийці матки у пацієнток різної вікової категорії.

Вперше проведена комплексна оцінка та порівняльний аналіз різних методів хірургічного лікування передракової патології шийки матки та відновлювального періоду у пацієнток різних вікових груп. Вперше досліджено перебіг вагітності, яка настала після різних видів хірургічного лікування передракової патології шийки матки в анамнезі, пологів та післяпологового періоду, стан новонародженого. Представлено наукове обґрунтування необхідності удосконалення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти порушень репродуктивної функції та покращення якості репродуктивного здоров'я жінок із ППШМ. Розроблено, впроваджено та

доведено ефективність алгоритму організаційних і діагностично-лікувальних заходів у жінок різного репродуктивного віку із передраковою патологією шийки щодо відновлення репродуктивного здоров'я у них.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дослідження дозволять встановити фактори ризику розвитку передракової патології шийки матки у жінок різного репродуктивного віку. Встановлені нові аспекти патогенезу передракової патології шийки матки на основі аналізу взаємозв'язку між результатами анамнестичних, клінічних, цитологічних (LBD-рідинний цитологічний аналіз), молекулярно-біологічних (Digene-test, МАНК), гістологічних (punch-biopsy, excisional-biopsy), імуногістохімічних, інструментальних та мікробіологічних досліджень. Представлена порівняльна оцінка різних методів хірургічного лікування та періоду відновлення при передраковій патології шийки матки та розроблена методика диференційованого підходу щодо вибору метода лікування даної патології у жінок різних вікових груп.

Впроваджений алгоритм діагностично-лікувальних заходів при передраковій патології шийки матки у жінок різного репродуктивного віку довів свою ефективність у відновленні їх репродуктивної функції.

**Особистий внесок здобувача.** Дослідження проводилися в період з 2012 по 2025 рр. на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика: КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії наук України».

Авторкою самостійно проведений інформаційний та патентний пошук, аналіз сучасного погляду на стан репродуктивне здоров'я у жінок з доброякісною та передраковою патологією шийки матки та узагальнено зібрані спеціальні дані за темою дисертації. Обґрунтовано мету і завдання дослідження, вибір груп спостереження та порівняння, а також проведено ретроспективний аналіз, визначений методологічно. Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт жінок репродуктивного віку за 5 років (2011–2016 рр.) та визначено структуру ППШМ у 450 жінок фертильного віку. Комплексне проспективне обстеження (750 жінок) та лікування (300 жінок) різного репродуктивного віку з передраковою патологією шийки матки, з них у 248 вивчено перебіг вагітності, пологів, стан новонароджених, виконано особисто. Проведений аналіз та впроваджено нові результати, методи діагностики і лікування ППШМ, які були спрямовані на відновлення репродуктивної функції та профілактику виникнення гестаційних і перинатальних ускладнень. Одержані результати пройшли статистичну обробку, після чого було зроблено висновки та надано практичні рекомендації. Автор удосконалила та впровадила алгоритм діагностично-лікувальних заходів при ППШМ у жінок різного репродуктивного віку, довела його клінічну ефективність у відновленні репродуктивної функції у них. Статистичний аналіз отриманих даних, формулювання відповідних висновків та конкретних практичних рекомендацій здійснювалися дисертанткою самостійно. Підготовка матеріалів до публікації, в тому числі у співавторстві зі співробітниками кафедри акушерства і гінекології, здійснювалися авторкою особисто.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення роботи були презентовані на XVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, присвяченому 55-річчю ТДМУ імені І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 23–25 квітня 2012 р.), XVII Між-

народному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 22–24 квітня 2013 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики» (Харків, 16 травня 2013 р.), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 01–02 березня 2018 р.), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 27–28 лютого 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні питання акушерства та гінекології» (4 квітня 2025 року, м. Харків).

**Публікації.** За темою дисертації було опубліковано 32 наукові роботи, зокрема 22 статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, з яких 10 статей у виданнях, індексованих в міжнародній наукометричній базі Scopus, 6 робіт одноосібних, 6 тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація опублікована на 300 сторінках друкованого тексту (основний текст викладено на 244 сторінках), містить анотації двома мовами (українською та англійською), вступ, аналіз сучасного погляду на стан репродуктивного здоров'я у жінок з доброякісною та передраковою патологією шийки матки, матеріали та методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих даних, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, додатки. Робота проілюстрована 15 таблицями та 35 рисунками. Список літературних джерел містить 367 посилань, викладений на 43 окремих сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт, методи та методологія досліджень.** Для реалізації поставленої мети і завдань дослідження було застосовано принцип поетапності. Дизайн дослідження представлено на рис. 1.

На I етапі був проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз 450 амбулаторних карт пацієнток репродуктивного віку, згідно архівних даних жіночої консультації КНП «КМПБ № 1» за 5 років (2011–2016 рр.). За допомогою методологічного підходу була відібрана група жінок ( $n=400$ ) із ППШМ, вони склали основну групу (ОГ), контрольну групу (КГ) склали 50 практично здорових жінок із благополучним репродуктивним анамнезом без ППШМ. Проведено аналіз віку, соціального статусу, соматичного, гінекологічного, репродуктивного анамнезу у них.

На II етапі дослідження на базі в КНП «КМПБ № 1» проведено проспективне клініко-лабораторне дослідження у 750 жінок репродуктивного віку з ППШМ: I група (основна,  $n=360$ ), віком від 21 до 29 рр.; II група (порівняння,  $n=390$ ) віком від 30 до 49 рр. Проведені наступні дослідження: ПАП тест методом рідинної цитології, комплексне генотипування ДНК ВПЛ (28 типів), дослідження на ПСШ методом ПЛР, бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження, кольпоскопія, прицільна біопсія, гістологічне та імуногістохімічне дослідження. Критерії включення пацієнток у II етап дослідження: жінки репродуктивного віку, які планують вагітність; наявність ППШМ; бажання жінки (інформована згода) брати участь у дослідженні; відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, при якій вагітність та пологи небажані; відсутність декомпенсованої екстрагенітальної патології; відсутність шкідливих звичок. Критерії виклю-

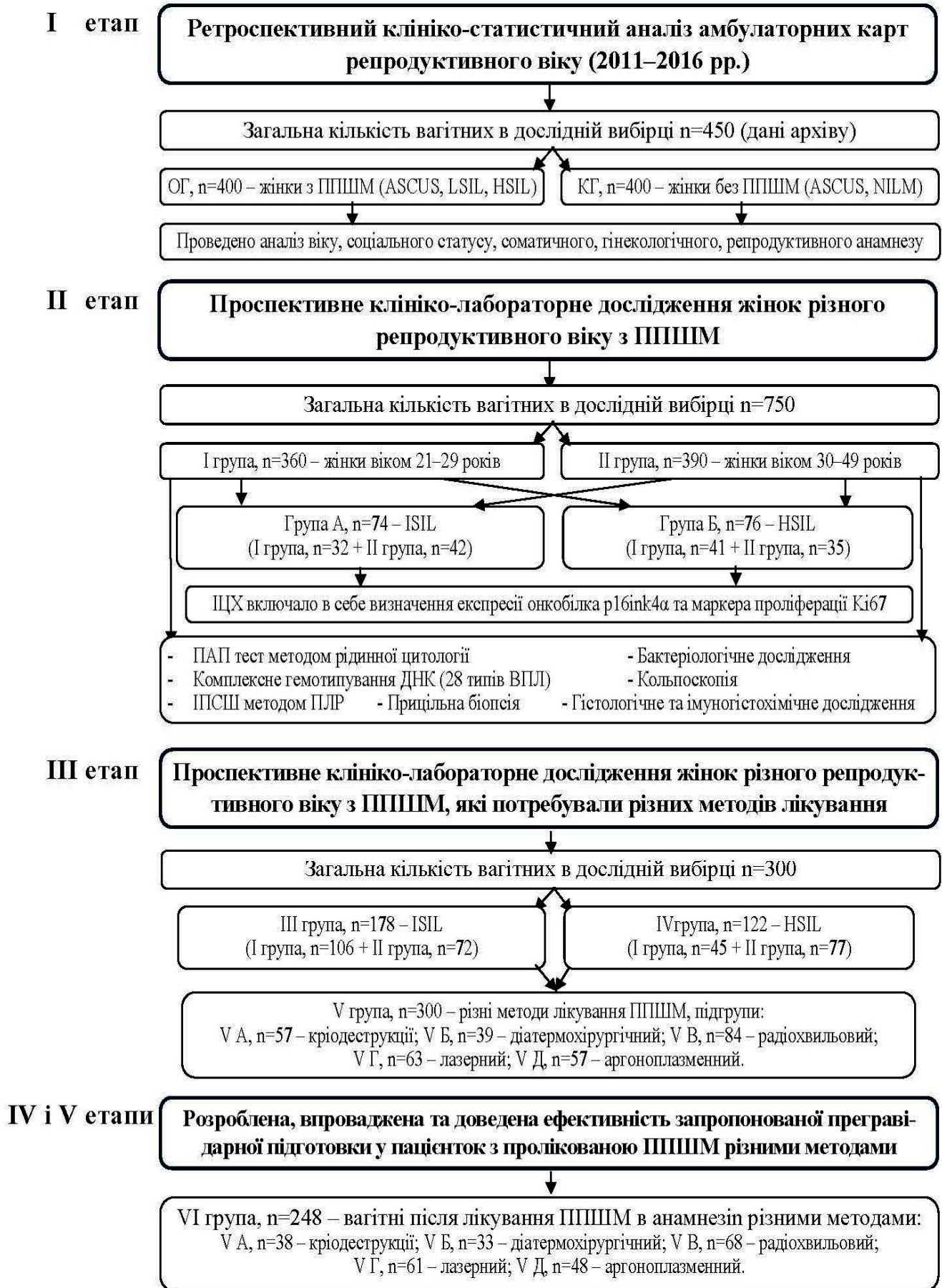


Рис. 1. Дизайн дослідження.

чення: наявність раку шийки матки; вагітність; відмова від подальшої участі у дослідженні протягом ведення вагітності після проведеного лікування ППШМ; невідвідування планових візитів; недотримання рекомендацій лікаря.

На III етапі після проведеного дослідження пацієнткам I та II груп проведено лікування виявлених запальних процесів, отримано результати гістологічного та імуноцитохімічного дослідження, проведено лікування ППШМ. Імуноцитохімічне дослідження (ІЦХ) включало в себе визначення експресії онкобілка p16ink4a та маркера проліферації Ki-67, яке проводилося 150 жінкам різного репродуктивного віку (I та II груп) із гістологічно підтвердженим діагнозом інтраепітеліального ураження, з них низького ступеня (LSIL, n=74) – група А (із I групи n=32, із II групи n=42) і високого ступенів (HSIL, n=76) – група Б (із I групи n=41, із II групи n=35), відповідно. До контрольної групи залучено жінок без морфологічних змін інтраепітеліального ураження шийки матки (NILM, n=70). За результатами гістологічного дослідження обстежених пацієнток розподілили наступним чином: III група – LSIL, n=178 (із I групи n=106, із II групи n=72), IV група – HSIL, n=122 (із I групи n=45, із II групи n=77). Усіх хворих інформували про необхідність проведення хірургічного лікування, доцільність використання того чи іншого об'єму і доступу операції, можливість інтра- та післяопераційних ускладнень.

Розроблено алгоритм лікування ППШМ різними методами у 300 жінок репродуктивного віку після отримання результатів біопсії, які склали V групу дослідження, до якої включено пацієнток III групи (LSIL, n=178) та IV групи (HSIL, n=122). В залежності від оперативного методу лікування шийки матки пацієнтки V групи були розподілені на п'ять підгруп: VA підгрупа, n=57 – метод кріодеструкції; VB підгрупа, n=39 – діатермохірургічний метод; VC підгрупа, n=84 – радіохвильовий метод; VD підгрупа, n=63 – лазерний метод; VE підгрупа, n=57 – аргоноплазменний метод. Проаналізовані терміни реабілітації та ефективність різних застосованих методів лікування ППШМ у досліджуваних групах.

На IV та V етапах дослідження розроблена, впроваджена та доведена ефективність запропонованої прегравідарної підготовки у пацієнток з пролікованою ППШМ різними методами в анамнезі. У пацієнток V групи (n=300) вагітність природнім шляхом настала тільки у 248 жінок (82,7%), які склали VI групу. В залежності від методу лікування шийки матки пацієнтки були розподілені на п'ять підгруп: VIA підгрупа – 38 вагітних після методу кріодеструкції шийки матки; VIB підгрупа – 33 вагітних після діатермохірургічного методу лікування шийки матки; VIC підгрупа – 68 вагітних після радіохвильового методу; VID підгрупа – 61 вагітна після використання лазера; VIE підгрупа – 48 вагітних після аргоноплазменної методики.

Частота настання вагітності склала 82,7%, зокрема по підгрупах дослідження: VIA – n=38, що склало 66,7% випадків; VIB – n=33, 84,6%; VIC – n=68, 80,9%; VID – n=61, 96,8%; VIE – n=48, 84,2% відповідно. Проміжок часу, що минув після втручання на шийці матки до настання вагітності, становив від двох до чотирьох років. Критерії включення: одноплідна вагітність, застосування оперативних методів лікування передракових захворювань шийки матки до вагітності, поінформована згода на участь в дослідженні. Критерії виключення: багатоплідна вагітність, наявність в анамнезі та в даний час ракових захворювань шийки матки, наявність екстрагенітальної патології, відмова від участі в дослідженні.

Ведення вагітних у жіночій консультації здійснювалось згідно наказу МОЗ України № 1437 від 09.08.2022 «Нормальна вагітність». Всім вагітним під час першого візиту до жіночої консультації була проведена розширена кольпоскопія. Рідинну цитологію проводили при постановці на облік. Матеріал брали з цервікального каналу, перехідної зони та ектоцервіксу за допомогою цервікальної щіточки, яку поміщали у контейнер із стабілізатором. Травматичну ІЦН ідентифікували за наявності в анамнезі пізнього викидня і/чи передчасних пологів, пологів великим плодом, використання оперативних методів розродження, травми шийки матки.

Частоту невиношування, асоційованої з патологією шийки матки, її вплив на рівень ранньої неонатальної смертності, поєднання патології ШМ з іншими екстрагенітальними захворюваннями та ускладненнями вагітності вивчали шляхом аналізу 248 історій пологів.

На основі визначення частоти захворювань ШМ серед вагітних було проведено комплекс терапевтичних процедур. Оцінювали ефективність лікування та вплив на материнські та перинатальні наслідки. Ефективність лікування посттравматичної ІЦН оцінювали за результатами завершення одноплідних вагітностей.

При вивченні ускладнень пологів та післяпологового періоду, враховували термін гестації, на якому відбулися пологи, ускладнення пологів та післяпологового періоду.

При вивченні перинатальних наслідків вивчались історії розвитку новонароджених. Враховували вік, вагу та зріст новонародженого, стан по шкалі Апгар, кількість та забарвлення навколоплідних вод, наявність хоріоамніоніту тощо.

*Удосконалена прегравідарна підготовка та тактика ведення вагітності* полягала в наступному: комплексне дослідження шляхом динамічного комбінованого тестування (рідинна цитологія та ВПЛ-тест); кольпоскопічного обстеження, обстеження на ПІСШ, бактеріоскопічне дослідження; УЗД, вагінальна цервікометрія з 10-го тижня; накладання профілактичного шва на шийку матки (за відсутності протипоказань) в терміні вагітності 12–14 тижнів з профілактичною метою жінкам, які перенесли ексцизію шийки матки; використання комплексу сучасних препаратів антибактеріальної, антипротозойної, антимикотичної, противірусної та імуномодельюючої дії для нормалізації цервіко-вагінальної мікробіоти.

На заключному етапі було застосовано алгоритм лікування ППШМ та доведена його ефективність у жінок різного репродуктивного віку та прегравідарної підготовки, проведено аналіз частоти настання вагітності, акушерських та перинатальних ускладнень у них.

Дані акушерсько-гінекологічного, соматичного та інфекційного анамнезу вивчали згідно амбулаторних карток та історій пологів. Усі дані заносили в розроблені індивідуальні карти спостереження для кожної пацієнтки.

У процесі обстеження вивчали анамнез, проводили клініко-лабораторне обстеження, гінекологічне дослідження, трансвагінальне УЗД органів малого таза із проведенням доплера, Пап-тест методом рідинної цитології (технологія SurePath BD); комплексне генотипування ДНК 28 типів ВПЛ, напівкількісний формат, метод ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція); виявлення 7 ПІСШ (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*) методом ПЛР, мікроскопія вагінальних виді-

лень за критеріями Nau–Ison, бактеріологічне дослідження вагінальних виділень, молекулярна діагностика бактеріального вагінозу, кольпоскопічне дослідження з прицільною біопсією (за необхідності) шийки матки, гістологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів.

Критерії цитологічної оцінки проводилися за термінологічною системою Бетесда (Davey D.D. et al., 2019).

*Удосконалена методика діагностики* включала в себе метод рідинної цитології – нова технологія приготування препаратів із шийки матки для проведення цитогенетичних досліджень, тестування на наявність ВПЛ, уrogenітальних інфекцій. Для підвищення специфічності тестування на ВПЛ визначали молекулярні маркери диспластичних змін (інтеграція ДНК ВПЛ в геном господаря, експресію вірусних онкогенів E6 та E7).

Метод абляції (кріотерапія, електрокоагуляція, радіохвильова коагуляція, лазерна вапоризація) було проведено у жінок, в яких зона трансформації I та II типу була повністю видимою; після біопсії найбільш змінених ділянок, виявлених під час кольпоскопії; після гістологічного заключення про відсутність онкологічного захворювання; кріотерапія не проводилася, якщо змінений епітелій становив 75% поверхні ШМ та більше; відсутність AIS по результатах цитології, кольпоскопії та даних біопсії; в цитологічному мазку відсутні атипові клітини залозистого епітелію; деструктивну терапію проводили під кольпоскопічним контролем. Ексцизія (лазерна конізація, петлева ексцизія) проводилася при: змінах ендocerвікального епітелію; великих ділянках ураження екзо- та ендocerвікса; незадовільних результатах кольпоскопії; розходженнях в результатах кольпоскопічного та цитологічного досліджень; рецидивах цервікальної неоплазії. Після процедури проводилось адекватне спостереження, через 3 місяці – ВПЛ-тест та рідинна цитологія за загальноприйнятою методикою (Hammer A, Gravitt P., 2021).

Кожна пацієнтка мала індивідуальну карту обстеження, в якій були занотовані анамнестичні дані, результати проведених обстежень і досліджень, протоколи оперативних втручань, час настання та перебіг вагітності.

Диференційований підхід до вибору методу лікування у жінок із доброякісною та передраковою патологією шийки матки залежав від результатів комбінованого тестування (рідинна цитологія та ВПЛ-тест), гістологічного дослідження, кольпоскопічних даних (розмір ураження), віку пацієнтки, бажання мати дітей, можливості регулярного спостереження після проведеного лікування. Під час дослідження застосовували ретроспективні та проспективні методи: клініко-анамнестичні методи дослідження; бактеріоскопічне дослідження мазків; бактеріологічне кількісне дослідження; полімеразна ланцюгова реакція; визначення навантаження ВПЛ методом Digene; цитологічне дослідження; кольпоскопічне дослідження; УЗД; морфологічне дослідження біоптатів; статистичний метод оброблення отриманих результатів за загальноприйнятою методикою (Гончаренко В.М., 2015; Катеренчук І.П., 2020).

*Клініко-анамнестичні методи дослідження.* Клінічна діагностика та лікування проводилося в спеціалізованому кабінеті жіночої консультації та гінекологічному відділенні КНП «КМПБ № 1». Клінічне дослідження хворих із патологією шийки матки включало в себе збір анамнезу (загального, соматичного, генетичного, гінекологічного, акушерського), реєстрацію наявності шкідливих звичок.

Для визначення соматичного статусу обстежених жінок вивчали анамнез захворювання і життя, дані загального і гінекологічного огляду. Враховували вік пацієнтки, професію, наявність факторів ризику, сімейний стан і початок статевого життя, перенесені захворювання, хірургічні втручання на органах черевної порожнини та малого таза, супутню патологію, становлення менструальної функції, наявність її порушення, застосування контрацепції. Враховували інфекційний індекс, звертали увагу на хвороби, на які пацієнти хворіли в дитинстві та період становлення статевого розвитку, звертали увагу на затяжний перебіг хронічних захворювань (тонзиліт, пієлонефрит, ревматизм).

Для більш достовірного вивчення анамнезу та виявлення факторів ризику інфікування шийки матки ВПЛ була спеціально розроблена анонімна анкета, яка заповнювалась при особистому контакті з хворим та включала: вік початку менархе, тривалість менструального циклу, тривалість менструальних виділень, болючість та інтенсивність менструацій, регулярність циклу; особливості менструальної функції в пубертатному та репродуктивному періодах; куріння; початок статевого життя; кількість статевих партнерів; методи контрацепції; кількість вагітностей та їх перебіг; перенесені гінекологічні захворювання; наявність екстрагенітальної патології; соціальний статус.

Враховували спадковий та алергологічний анамнез, оцінювали репродуктивну функцію пацієнток (результати попередніх вагітностей, аборти, пологи післяпологового періоду), наявність супутніх гінекологічних захворювань.

Гінекологічний огляд розпочинали з огляду зовнішніх статевих органів, враховували ступінь оволошіння, розвиток великих та малих статевих губ, колір слизової присінку вагіни, наявність конділом на слизовій вульви та вагіни, перианальній ділянці, характер виділень. При огляді в дзеркалах звертали увагу на колір і складчастість слизової оболонки піхви, форму шийки матки і зовнішнього вічка, оцінювали рубцеві зміни, деформацію, наявність гіпертрофії шийки матки та характер виділень. При дворучному дослідженні визначали положення, рухливість, величину, консистенцію, форму матки, болючість при пальпації. Визначали стан придатків матки, клітковини малого таза, стан склепінь піхви і крижово-маткових зв'язок.

*Бактеріоскопічне дослідження мазків.* Для визначення мікробної флори та активності інфекційного процесу проводилися мікроскопічні та бактеріологічні дослідження мазків із піхви, уретри та цервікального каналу за загальноприйнятою методикою (Катеренчук І.П., 2020). Бактеріоскопічне дослідження проводилося з метою характеристики запальної реакції, визначення морфології мікроорганізмів та їх кількості. Матеріал для дослідження забирався з уретри, цервікального каналу, вагіни. Досліджуваний матеріал одразу поміщали на предметне скло та в контейнер із транспортним середовищем для аеробної та анаеробної флори.

Мікроскопічне дослідження проводилось після забарвлення за Грамом мазків із визначенням епітелію, кількості лейкоцитів, еритроцитів, основних морфологічних типів бактерій (паличкоподібних, кокоподібних, звитих та змішаних), наявність диплококів. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів, як правило, здійснювали у відповідності з показником Берджі (Бойчук А.В. та співавт., 2024). За наявності цервіциту чи уретриту відмічалось збільшення поліморфноядерних лейкоцитів ( $>10$  при збільшенні  $\times 10^3$ ).

Використовували стандартизовану шкалу і критерії оцінки, зокрема мікроскопію за Hay–Ison, яка сприяє більш об'єктивній діагностиці та дозволяє оцінити тип вагінальної флори, виявити запалення, визначити наявність збудників, не пов'язаних із БВ, а також діагностувати аеробний вагініт. Визначення морфотипів проводили за наявністю основних груп бактерій: грам-позитивних паличок (*Lactobacillus*), грам-змішаних або грамнегативних паличок (*Gardnerella*, *Mobiluncus*), грам-позитивних коків (коки). Оцінювали ключові клітини, шкали та ступені за Hay–Ison (Ison С.А., Hay Р.Е., 2020).

*Бактеріологічне кількісне дослідження.* Етапи бактеріологічного дослідження: забір матеріалу із цервікального каналу, посів на живильні середовища, виділення чистої культури та ідентифікація виділених культур мікроорганізмів. Забір матеріалу проводився стерильним ватним тампоном, який поміщали в стерильний фізіологічний розчин у співвідношенні 1:10 і транспортували в лабораторію. Посіви занурювали в термостат на 24 години. З метою виявлення анаеробної флори використовували метод культивування мікроорганізмів за допомогою мікроанаеростату. Ідентифікація бактеріальних збудників проводилась на автоматичному бактеріологічному аналізаторі фірми Vitek-2 (Bio Mérieux, Франція).

При виявленні умовно-патогенних бактерій діагностичним титром були показники  $>10^6$ , а для грибів –  $>10^3$  КОЕ/мл в досліджуваному матеріалі (Antonucci F. et al., 2017). Одномоментно визначали чутливість до антибіотиків за допомогою спеціальних карт, в заглибинах яких знаходились антибактеріальні препарати в різних концентраціях. Інтерпретація результатів приладом у вигляді: S-I-R, де S – sensitive (чутливий), I – intermediate (проміжний), R – resistant (стійкий).

*Молекулярна діагностика бактеріальний вагінозу (10 показників).* Можливість одночасного визначення найбільш прогностично значимих для діагностики мікроорганізмів: в кількісному форматі – трьох штамів *Lactobacillus* spp. (*Lacto*; *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*), які забезпечують нормальний вагінальний біоценоз (біоценози типів I, II, V), *Gardnerella vaginalis* (GV), *Atopobium vaginae* (AV); в якісному форматі – *Mobiluncus* spp. (*Mob*; *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*), *Megasphaera* Type 1 (Mega1), *Bacterial vaginosis-associated bacteria 2* (BVAB2), *Bacteroides fragilis* (BF) (Козловський І.В., 2025).

*Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).* Метод ПЛР засновано на визначенні ДНК збудника: у процесі аналізу виявляються фрагменти ДНК, які є специфічними для конкретного мікроорганізму. Метод засновано на принципі реплікації ДНК, що включає розділення подвійної спіралі ДНК, розходження ниток ДНК та компліментарне доповнення кожної з них. Суть метода полягає у тому, що при маркуванні такими блоками специфічний тільки для даного виду ланцюг ДНК можна багатократно ампліфікувати саме в даний ланцюг. Спочатку отримують компліментарну ДНК, за допомогою ДНК-полімерази та S1-нуклеази отримують дволанцюгову кДНК, яку ампліфікують за допомогою праймерів. В подальшому інкубаційна суміш проходить процес гібридизації. На цьому етапі на кожному ланцюгу кДНК утворюється копія синтезованої ДНК. Автоматизовані термоциклери забезпечують проходження до 50 циклів ПЛР, що обумовлює синтез значної кількості ДНК, достатньої для проведення наступного етапу аналізу.

Визначення специфічного фрагменту ДНК-збудника інфекційного захворювання методом ПЛР вказує на його присутність. Висока специфічність метода ПЛР зумов-

лена визначенням фрагмента ДНК, характерного для збудника, який виявляється. Специфічність забезпечується нуклеотидною послідовністю праймерів. Метод дозволяє виявити незначну кількість бактерій чи вірусів. Чутливість ПЛР-аналізу становить від 10 до 100 клітин у пробі. Існує можливість діагностики декількох збудників в одній пробі матеріалу. Особливо ефективним є використання методу ПЛР для виявлення важко культивованих та некультивованих мікроорганізмів, прихованих інфекцій з антигенною мінливістю, а також внутрішньоклітинних паразитів для діагностики персистуючих форм мікроорганізмів при латентних та хронічних інфекціях. Інфекційний скринінг включав виявлення 7 ППСШ (інфекції, що передаються статевим шляхом), а саме *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, вірусів простого герпесу, цитомегаловірусу та ВПЛ методом ПЛР. Забір матеріалу проводився спеціальними одноразовими стерильними зондами у вигляді щіточки, що забезпечує отримання великої кількості клітинного матеріалу, та поміщався у контейнер зі стабілізатором. В подальшому дослідження виконувалися в спеціалізованих сертифікованих лабораторіях за встановленими стандартами. Програма ампліфікації складалась із 35 циклів. Кожний цикл мав наступні параметри: 94° С – 40 с; 60° С – 30 с; 72° С – 90 с. Після завершення 20 циклів в кожную пробірку добавляли 0,5 мкл Tag-полімерази. Ампліфікуючий фрагмент мав довжину 270 нуклеотидних пар. Після ампліфікації проводили рестрикцію. В кожную пробу добавляли по 3 об'єму етилового спирту і залишали на 12 годин при температурі -20° С.

*Визначення навантаження ВПЛ методом Digene (ВПЛ-Digene тест).* Для визначення концентрації ВПЛ використовували тест «Hybrid Captur 2 High Risk HPV DNA Test» («Digene», США). Метод дозволяє здійснювати кількісну оцінку вмісту ДНК ВПЛ в досліджуваному матеріалі. Існують типи високого онкогенного ризику, які збільшують ризик передракових захворювань і раку шийки матки. Високе вірусне навантаження розглядається як один з чинників, що знижують спонтанну елімінацію вірусу і збільшують ризик розвитку неоплазії. До клінічно значущих типів ВПЛ належать: група ВПЛ А5/А6 (51, 56); група ВПЛ А7 (18, 39, 45, 59); група ВПЛ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58).

Технологія тесту полягає у зв'язуванні вірусної ДНК з РНК-зондом, подальшому захваті отриманого гібрида моноклональними антитілами та хемілюмінесцентної детекції комплексів, що утворилися. Процедура відбувається в п'ять етапів: 1) лізис клітин та денатурація ДНК безпосередньо в пробірці для забору зразків із цервікального каналу; 2) гібридизація – створення гібрида; 3) захоплення моноклональними антитілами гібрида на твердій фазі; 4) зв'язування захопленого гібрида антитілами, які помічені ферментом; 5) вимірювання хемілюмінесценції. Дані дослідження інтерпретували як Positiv (позитивний результат) та Negativ (негативний результат). Позитивний результат позначався в ОД. Одна одиниця відповідала концентрації 100 000 (105) геномів/мл чи 5 000 геномів/зразок.

*Цитологічне дослідження.* Нова технологія приготування препаратів із шийки матки – метод рідинної цитології (LBC). Матеріал набирався за допомогою цервікальної щітки та розміщувався у рідинне середовище. За допомогою спеціального обладнання в лабораторіях приготували спеціальні тонкошарові препарати. Клітини, які залишалися, могли бути використані для тестування на наявність ВПЛ, урогенітальні

інфекції, цитогенетичного дослідження. Перевагою даного методу є зменшення кількості неадекватних мазків, артефактів, пов'язаних з методом висушування зразків, можливість попередити забруднення еритроцитами, запальним ексудатом, що забезпечує високу якість препаратів, завдяки якій полегшується їх перегляд та інтерпретація, а також уможливується використання стандартизованих систем (Hammer A, Gravitt P., 2021). Якість цитологічної діагностики патології шийки матки покращується при забарвленні препаратів за Папаніколау для покращення диференціації зрілих та незрілих клітин.

Згідно Європейських рекомендацій та думки експертів ВООЗ, рідинна цитологія покращує якість зразків та є найбільш чутливим методом при більшій чи меншій ідентичній специфічності порівняно з традиційним цитологічним дослідженням (FDA, 2019).

Забір матеріалу для цитологічного дослідження проводилось щіточками типа cyto-brush и cervex-brush. Ми використовували диференційований підхід при заборі матеріалу для цитологічного дослідження в залежності від віку та локалізації зміненої ділянки шийки матки. За наявності візуальних змін епітелію шийки матки використовували комбінацію щіток. Щіткою cyto-brush забір матеріалу проводили з ділянки ендocerвікса, щіткою cervex-brush – ділянок ендo- та екзоцервікса. При нанесенні щіткою типа cyto-brush виконувалися рухи проти годинникової стрілки (Mirzamani N. et al., 2017). Критерії цитологічної оцінки проводилися за термінологічною системою Бетесда (Terminology Bethesda system, TBS) (FDA, 2014; Davey D.D. et al., 2019).

*Кольпоскопічний метод дослідження.* Перед проведенням кольпоскопії проводили огляд вульви, вагіни та вагінальної частини шийки матки за допомогою вагінального дзеркала. Візуальний метод оцінки епітелію шийки матки – найпростіший та доступний метод. Його проводять при оголеній шийці матки в дзеркалах, із використанням наступних проб: проба з 3–5% розчином оцтової кислоти, проба з розчином Люголя за загальноприйнятими методиками (Clarke M. et al., 2020; Cong Q. et al., 2018). При візуальному огляді оцінюють колір, форму, розміри шийки матки, наявність деформацій та гіпертрофії, поверхонь, які кровоточать, екзофітних утворень на поверхні шийки матки та стінках вагіни. Після чого використовують одну або дві проби з розчинами.

Інформативність візуальної оцінки стану епітелію ШМ залежить від типу зони трансформації, при II–III типі якої візуальний метод не інформативний, оскільки не дає змоги візуалізації ділянки переходу багат шарового плоского в циліндричний епітелій (Mayeux E.J., Cox J.T., 2021).

Таким чином, проведення розширеної кольпоскопії є одним із методів ранньої діагностики захворювань шийки матки. Даний метод включає огляд епітелію ШМ під мікроскопом із використанням різних епітеліальних та судинних тестів, при яких оцінюється реакція епітелію на обробку хімічними речовинами. При аномальній кольпоскопічній картині брали мазки-відбитки, які відправляли на цитологічне дослідження. Отримані дані заносили в протокол кольпоскопічного дослідження, використовували загальноприйнятують кольпоскопічну аббревіатуру з графічним зображенням. Дані кольпоскопічного дослідження інтерпретували згідно рекомендацій VII Всесвітнього конгресу з кольпоскопії (Рим, 1990) та оновлених Міжнародною асоціацією з патології шийки матки та кольпоскопії (Барселона, 2002) (Wentzensen N. et al., 2017).

*Морфологічне дослідження біоптатів.* Гістологічне, імуногістохімічне та електронно-мікроскопічне дослідження тканин, видалених при оперативному втручанні, проводилося в сертифікованих лабораторіях «Діла» та «Сінево» за стандартизованими методиками (Багрій М.М., Діброва В.А., 2016; Гончаренко В.М., 2015). Усі видалені біоптати були піддані стандартному гістологічному дослідженню з верифікацією діагнозу. Імуноморфологічну оцінку препарату починали з перегляду негативного контролю. При відсутності забарвлення аналізували досліджуваний матеріал. Визначення індексу експресії Ki-67, P53 (відсотка позитивно мічених клітин) відбувалося шляхом підрахунку не менше ніж 1000 клітин в десяти полях зору. При оцінці експресії p16ink4a визначали процент клітин екзоцервікса з ядерної та/чи цитоплазматичної мітки при підрахунку не менше 1000 клітин у 10 полях зору. Для перегляду та фотографування мікропрепаратів використовували мікроскоп Axioskop 40, цифрову камеру AxioCam MRc5 з програмою комп'ютерної обробки зображень AxioVisio n 4.6.3 (Carl Zeiss, Німеччина).

*Ультразвукове дослідження (УЗД).* Усім вагітним у нашому дослідженні проводилася динамічна ехографічна оцінка шийки матки з 10-го по 22-й тиждень гестації за загальноприйнятими методиками (Лакатош В.П. та співавт., 2023; Бабкіна Т.М., 2017; Козуб М.М. та співавт., 2017). Ультразвукове дослідження здійснювалося трансвагінально з інтервалом 12–14 днів і включало: вимірювання довжини шийки матки, ширини цервікального каналу, обчислення відношення довжини шийки матки до її діаметру на рівні внутрішнього зіву і визначення особливостей її ехоструктури.

*Статистичні методи дослідження.* Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0. Статистично значущими прийнято розбіжності за  $p < 0,05$ . Для представлення кількісних ознак у випадку нормального закону розподілу вираховували середню арифметичну величину показника ( $M \pm m$ , де  $M$  – середнє арифметичне значення,  $m$  – стандартна похибка середнього). Нормальність розподілу оцінювали за допомогою критеріїв Шапіро–Уїлка та Колмогорова–Смирнова. Після підтвердження факту нормальності розподілу ознак і рівності дисперсій для порівняння груп та перевірки гіпотези про рівність центрів розподілу у вибірках, що представляли кількісні дані, одержані для різних референтних груп (контролю та досліджу), використовували непарний критерій Стьюдента. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок. Одержані результати обробляли допомогою комп'ютерної програми «Excel» і методів аналітичної та варіаційної статистики (Мінцер О.П., 2019).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Методологічно дослідження, протокол якого ухвалено рішенням Комісії з етики та академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика, складалося з чотирьох етапів.

На *першому етапі* з метою визначення частоти передракової патології шийки матки (ППШМ), нами був проведений ретроспективний аналіз 450 амбулаторних карт невагітних жінок різного репродуктивного віку. Характеризуючи терміни встановлення менструального циклу слід зауважити, що найчастіше це відбувалося одразу або протягом одного-двох років – 324 (81,0%) жінок ОГ, 48 (96,0%) КГ. Нормалізація ритму менструального циклу не відбулася у 2 (4,0%) пацієнток КГ у порівнянні з 76 (19,0%) ОГ, цикл тривалістю понад 35 днів частіше спостерігали у 96

(24,0%) пацієнок ОГ із патологією шийки матки, в порівнянні з 2 (4,0%) жінками КГ. У жінок із ППШМ ОГ розлади менструальної функції зустрічалися у 1,5–2,0 рази частіше ніж у жінок КГ ( $p < 0,05$ ). Високий рівень гормональної дисфункції сприяв виникненню і розвитку ППШМ, на що вказують і дані сучасної літератури (Бойчук А.В. та співавт., 2018; Підгайна І.Я., Хміль С.В., 2022).

Згідно отриманих нами даних, в обстежуваних жінок у анамнезі частіше виявляли різноманітні інфекційні захворювання, не пов'язані із жіночою репродуктивною системою. За наявності в анамнезі дитячих вірусних хвороб (кір, вітряна віспа, краснуха, коклюш) жінки КГ хворіли рідше ніж пацієнтки з ОГ із ППШМ – 19 (38,0%) та 188 (47,0%) відповідно ( $p < 0,05$ ), що свідчить про ймовірність зв'язку між цими вірусними інфекціями в анамнезі та розвитком патології шийки матки. Захворювання нирок та сечовивідних шляхів зустрічалися статистично частіше в анамнезі у жінок ОГ – 50 (15,0%) порівняно з 3 (6,0%) КГ ( $p < 0,05$ ). Особливо це стосується таких запальних захворювань як цистит, пієлонефрит, що свідчить про високий інфекційний індекс у пацієнок ОГ із ППШМ. Запалення органів носоглотки, зокрема хронічних тонзилітів, було достовірно вище серед пацієнок ОГ – 96 (24,0%) проти 6 (12,0%) КГ ( $p < 0,05$ ).

Як підтверджують дані літератури та отримані нами дані, у жінок із ППШМ частіше реєстрували вплив інфекційних бактеріальних агентів (Коломієць О.В. та співавт., 2025). При вивченні екстрагенітальної патології звертає на себе увагу висока частота випадків запальних процесів системи травлення – 136 (34,0%) жінок ОГ проти 7 (14,0%) КГ, залізодефіцитної анемії – 144 (36,0%) проти 6 (12,0%), щитоподібної залози (гіперплазія та вузловий зоб) – 76 (19,0%) проти 3 (9,0%) відповідно ( $p < 0,05$ ). Рівень супутніх соматичних захворювань був помірним – 1,6 та 0,5 відповідно для жінок основної та контрольної груп ( $p < 0,05$ ).

Звертає на себе увагу значна кількість запальних захворювань жіночої статеві системи у жінок ОГ із ППШМ, на відміну від пацієнок КГ: аномальні вагінальні виділення – 328 (82,0%) і 9 (18,0%), запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) – 144 (36,0%) і 3 (6,0%), а також гіперплазія ендометрія – 112 (28,0%) і 4 (8,0%), поліпи ендометрія – 72 (18,0%) і 1 (2,0%) відповідно ( $p < 0,05$ ). У жінок ОГ із ППШМ достовірно вищими були показники захворюваності на ендометріоз – 64 (16,0%), лейоміму матки – 96 (24,0%), СПКЯ – 84 (21,0%) та безпліддя 60 (15,0%),  $p < 0,05$ .

При аналізі фертильної функції пацієнок обстежуваних груп слід відмітити, що серед жінок із патологією шийки матки переважали жінки, які народжували більше одного разу – 180 (45,0%), на відміну від КГ – 14 (28,0%), до складу якої входили жінки без патології шийки матки,  $p < 0,05$ . Всього серед обстежених жінок ОГ із ППШМ в анамнезі було 272 (68,0%) вагітностей в порівнянні з КГ – 31 (62,0%). Більшість жінок ОГ з пологами в анамнезі мали лише одну дитину – 256 (64,0%) жінок, двоє та більше пологів мали 180 (45,0%) жінок. Кількість медичних абортів становила 144 (36,0%), самовільних викиднів – 112 (28,0%),  $p < 0,05$ . На порушення фертильної функції у жінок із ППШМ вказують і чисельні наукові закордонні дослідження (Avian A. et al., 2022; WHO, 2023).

Результати рідинної цитології показали, що у 216 (53,0%) жінок ОГ із ППШМ діагностовано плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького та високого ступеня. Частота виявлення атипівих клітини плоского епітелію невизначеного значення

(ASCUS) у жінок ОГ становила 106 (26,5%) випадків проти 9 (18,0%) жінокз КГ,  $p < 0,05$ . Щодо результатів рідинної цитології у жінок ОГ із ППШМ у віковій групі 19–29 років, тут переважало заключення ASCUS – 64 (35,6%) випадків, а у жінок ОГ у віці 30–49 років переважав SIL (LSIL плюс HSIL) – 141 (64,1%) випадків,  $p < 0,05$ .

Таким чином, клініко-статистичний ретроспективний аналіз анамнезу показав, що у жінок із ППШМ достовірно частіше спостерігалися порушення термінів початку (11,0%), встановлення (19,0%) та тривалості (9,0%) менструальної функції; підвищення інфекційного індексу (до 85,0%); супутні соматичні захворювання (1,6 нозологій на одну пацієнтку); ЗЗОМТ (36,0%), аномальні вагінальні виділення (82,0%), гормонозалежні захворювання (90,0%), медичні аборти в анамнезі (36,0%), невиношування (28,0%) та безпліддя (15,0%),  $p < 0,05$ . Наш висновок підтверджується і даними сучасної літератури (Fowler J.R. et al., 2024; Zampoglou E. et al., 2025; Moscicki A.V. et al., 2025).

На *другому етапі* (проспективне дослідження) залежно від віку та результатів лабораторних методів дослідження (рідинна цитологія, ВПЛ-генотипування) пацієнтки із ППШМ були розділені на дві групи: I група – 360 (48,0%) пацієнток віком 21–29 років (середній вік  $25,7 \pm 2,2$  років); II група – 390 (52,0%) пацієнток віком 30–49 років (середній вік  $39,2 \pm 7,8$  років). Аналіз менструальної функції досліджуваних жінок показав, що у більшості жінок менархе було своєчасним, менструальний цикл регулярним, тривалість циклу і тривалість менструальної кровотечі не перевищувала допустимі середньостатистичні показники, що співпадає з багатьма науковими публікаціями.

З метою оцінки сексуальної активності було проведено аналіз статевого життя пацієнток. Більшість пацієнток (703 (93,7%) жінок) протягом життя мали більше двох статевих партнерів: середня кількість статевих партнерів у I групі становила –  $2,9 \pm 1,0$ , у II групі –  $3,2 \pm 1,1$  відповідно ( $p < 0,05$ ); більше чотирьох статевих партнерів у I групі відзначили – 91 (25,4%) пацієнток, у II групі – 142 (36,4%) жінок. Регулярне статеве життя вели 694 (92,5%) жінок. Аналіз сексуальних уподобань виявив, що орогенітальні контакти практикували 339 (45,2%) пацієнток, анальний секс – 159 (21,2%) пацієнтки. Відомо, що наявність двох та більше статевих партнерів з моменту сексуального дебюту вважається фактором ризику інфікування ВПЛ, а одним із факторів ризику розвитку РШМ є відсутність бар'єрних методів контрацепції під час статевого акту. При вивченні контрацептивного анамнезу було встановлено, що 673 (89,7,0%) жінок із передраковою ПШМ застосовували контрацепцію, не використовували – 77 (10,3%). Таким чином, ранній початок статевого життя, кількість і часта зміна статевих партнерів, нетрадиційний секс являється фактором ризику інфікування ВПЛ і розвитку ПШМ.

Структура гінекологічних захворювань серед досліджуваних груп була представлена як запальними, так і інфекційними захворюваннями, з приводу яких усі жінки раніше отримували антибактеріальну, протизапальну та імуномодулюючу терапію. При аналізі гінекологічної патології у жінок молодого віку I групи частіше зустрічалося безпліддя 43 (11,9%) та СПКЯ – 19 (5,3%), а у жінок старше 30 років II групи переважали ЗЗОМТ – 144 (36,9%), кісти яєчників – 136 (18,1), лейоміома матки – 57 (14,6%). Гіперпластичні процеси ендометрія та поліпи ендометрія частіше зустрічалися у жінок II групи – 34 (8,7%) порівняно з 14 (3,9%) I групи, що скоріш за все пов'язано з віком пацієнток. ЗЗОМТ зустрічалися у 259 (34,5%) жінок обстежуваних груп, у кожній третій пацієнтки – хронічний сальпінгоофорит, хронічний ендометрит. Оперативне лікування з приводу гінекологічних захворювань у I групі перенесли

38 (10,5%) жінок, у II групі – 56 (14,3%) жінок, видалення доброякісних кіст яєчників – 7 (1,9%) та 15 (3,8%), консервативну міомектомію – 13 (3,60%) та 27 (6,9%), гістероскопію з поліпектомією – 12 (3,3%) та 27 (6,9%) пацієнток I та II груп відповідно. Видалення і пластика маткових труб була проведена у 3 (0,8%) пацієнток II групи, СПКЯ був присутній у 28 (3,7%) обстежуваних жінок, з них у 19 (5,3%) жінок молодого віку I групи, всі вони отримували лікування.

Найчастіше у жінок із ППШМ було виявлено бактеріальний вагіноз – 308 (41,1%), вульвовагінальний кандидоз – 237 (31,6%), уреоплазмоз – у 258 (34,4%), мікоплазмоз – 185 (24,7%). Жінки молодого віку I групи частіше хворіли на трихомоніаз – 29 (8,1%), хламідіоз – 43 (11,9%), мікоплазмоз – 96 (26,7%), в порівнянні із жінками старшого віку II групи – 14 (3,6%), 34 (8,7%), 89 (22,8%) відповідно. У жінок II групи переважав бактеріальний вагіноз – 179 (45,9%), вульвовагінальний кандидоз – 144 (36,9%), у порівнянні з жінками I групи – 129 (35,8%), 93 (25,8%) відповідно, що співпадає з результатами наукових досліджень сучасних фахівців (Коломієць О.В. та співавт., 2025; Суханова А.А. та співавт., 2025).

В анамнезі у жінок із ППШМ гострокінцеві кондиломи шийки матки, піхви, вульви зустрічалися в 216 (28,8%) пацієнток: гострокінцеві кондиломи шийки матки в I групі зустрічалися у 29 (8,1%), у II групі – у 26 (6,6%) пацієнток, піхви та вульви – 73 (20,3%) та 88 (22,6%) відповідно. Також було встановлено, що ектропіон, ендометріоз шийки матки і поліп цервікального достовірно частіше зустрічалася у пацієнток старше 30 років II групи ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, більшість обстежених жінок із ППШМ були репродуктивного віку (середній вік  $32,1 \pm 5,5$  років), факторами ризику розвитку ППШМ у жінок раннього репродуктивного віку був дебют статевого життя до 16 років, більше двох статевих партнерів, відсутність бар'єрної контрацепції, наявність в анамнезі ЗЗОМТ; у жінок середнього та пізнього репродуктивного віку – дебют статевого життя до 16 років, більше двох статевих партнерів, відсутність бар'єрної контрацепції, більше двох вагітностей, пологів та абортів в анамнезі, хронічні ЗЗОМТ, наявність хронічної урогенітальні інфекції та гіперпластичних процесів, лейоміоми матки, кіст яєчників; екстрагенітальної патології, а саме – цукровий діабет, захворювання щитовидної залози та сечовидільної системи.

Наступним на даному етапі нашого дослідження було проведення клініко-лабораторної діагностики ППШМ у жінок різного репродуктивного віку. Усім жінкам була проведена рідинна цитологія та ВПЛ-генотипування. У жінок віком 19–29 років за результатами цитологічного заключення найчастіше діагностували атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення (ASCUS) – 35,0%, LSIL – 30,8%, у жінок віком 30–40 років переважав HSIL – 30,5%. Результати показали, що ВПЛ найчастіше виявляли у молодих жінок у віці 19–29 років, другий пік спостерігався у жінок старше 40 років. Спектр генотипів ВПЛ у вікових категоріях розподілився наступним чином: категорія «до 29 років» – 16, 31, 33, 51 та 56; «30–49 років» – 16, 18, 31, 33, 51. Переважний тип ВПЛ-ВР у всіх вікових групах – 16, максимальний пік інфікованості ВПЛ 16 типу охоплював вікову групу «30–49 років» – 57,9%. Інша ситуація з інфікуванням ВПЛ-ВР 56 типу: максимально високі значення виявлено у молодих жінок «до 29 років» – 16,9%. В більшості випадків (64,1%) спостерігався один генотип ВПЛ, наявність декількох типів ВПЛ в одній пацієнтки відмічалася у 35,9% випадків.

За даними літератури (Malone C. et al., 2020), інфікування кількома типами ВПЛ частіше і швидше призводить до розвитку онкологічної патології та характеризується менш сприятливим прогнозом. Нами було проведено аналіз кратності інфікування ВПЛ-ВР у досліджуваних групах. У групі жінок віком 19–29 років переважало мультиінфікування (199; 55,3%) над моноінфікуванням (161; 44,7%); у групі жінок старшого віку, навпаки, частота моноінфікування склала 229 (58,7%) у порівнянні з мультиінфікуванням – 161 (41,3%), що співпадає з даними сучасно літератури. Ще однією важливою особливістю ВПЛ-тестування, що сприяє підвищенню специфічності дослідження, є можливість визначення кількості вірусу та визначення порога клінічної значущості вірусного навантаження. При оцінці вірусного навантаження у жінок різного репродуктивного віку звертає на себе увагу те, що клінічно незначне вірусне навантаження частіше зустрічалося у жінок I групи 129 (35,8%), найбільша кількість жінок із високим вірусним навантаженням зареєстрована у жінок II групи – 163 (41,8%). Аналіз розподілу вірусного навантаження показав, що у жінок із ППШМ з віком спостерігається тенденція до зростання вірусного навантаження ( $p < 0,05$ ).

Всім пацієнткам проводилося мікроскопічне дослідження вагінальних виділень за критеріями Nau–Ison та встановлено ступінь чистоти піхви: ступінь 1 (норма) зареєстровано у 138 (18,4%) пацієнток, ступінь 2 (проміжний стан) – у 241 (32,1%), ступінь 3 (бактеріальний вагіноз) – у 253 (33,7%), ступінь 4 (аеробний вагініт) – у 118 (15,7%) жінок. Найчастіше у жінок із ППШМ зустрічався ступінь 3 чистоти піхви, який було визначено у 131 (36,4%) жінок I групи та 122 (31,3%) жінок II групи, ступінь 2 – у 128 (35,6%) та 113 (28,9%) відповідно, ступінь 4 (аеробний вагініт) – у 49 (13,6%) та 69 (17,7%) відповідно. Таким чином, у пацієнток з ППШМ різних вікових груп вдвічі частіше зустрічався ступінь 3 та ступінь 2 чистоти піхви.

Розширена кольпоскопія було проведена всім досліджуваним жінкам різного репродуктивного віку із ППШМ. Задовільна кольпоскопічна картина із повною візуалізацією зони стику багат шарового та плоского епітелію спостерігалася у 157 (20,9%) обстежуваних, аномальна кольпоскопічна – у 593 (79,1%) жінок, з них 313 (86,9%) жінок молодого та 280 (71,8%) жінок старшого репродуктивного віку. Незадовільна кольпоскопічна картина, з неповною візуалізацією зони трансформації зустрічалася у 53 (13,6%) жінок II групи. За даними кольпоскопічного дослідження, в залежності від важкості ураження шийки матки у жінок різного репродуктивного віку, варто відмітити, що аномальна кольпоскопічна картина 1 ступеня (тонкий ацетобілий епітелій) достовірно частіше зустрічалася у пацієнток із цитологічно верифікованим заключенням LSIL, тоді як аномальна кольпоскопічна картина 2 ступеня (грубий ацетобілий епітелій, який швидко проявляється) – в обстежуваних із цитологічним заключенням HSIL ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи результати кольпоскопічної картини з результатами генотипування ВПЛ, було відмічено, що при аномальній кольпоскопічній картині 1 і 2 ступеня найчастіше виявлявся ВПЛ 16 генотипу. При тонкому АБЕ, ВПЛ 16 генотипу виявлявся у 83 (26,5%) жінок раннього репродуктивного віку та у 73 (26,1%) жінок пізнього репродуктивного віку, при виражених змінах (АБЕ з мозаїкою/пунктацією) – у 131 (41,9%) та 116 (41,4%) випадках відповідно. При аномальній кольпоскопічній картині 1 ступеня найчастіше у пацієнток молодого репродуктивного віку зустрічалися ВПЛ 16 (26,5%), ВПЛ 33 та 52 (8,6%) інших генотипів, решта – менше 4,8%; у пацієнток

пізнього репродуктивного віку – групи ВПЛ 16 (26,1%), 33 (10,4%) та 52 (6,1%), решта – менше 4,3%. При аномальній кольпоскопічній картині 2 ступеня найчастіше у пацієток I групи було виявлено ВПЛ 16 (41,9%), 18 (8,9%), 31 (11,8%), 33 (15,0%), решта генотипів – менше 5,8%, у пацієток II групи – ВПЛ 16 (41,4%), 33 та 52 (10,0%), решта генотипів менше 2,5% ( $p < 0,05$ ). Таким чином, в результаті дослідження було встановлено, що вираженість кольпоскопічних змін епітелію шийки матки (АБЕ, АБЕ з мозаїкою/пунктуацією) достовірно корелює з цитологічними змінами LSIL та HSIL. Така ознака як груба мозаїка/ пунктуація достовірно частіше зустрічалася у пацієток з важкими плоскоклітинними інтраепітеліальними ураженнями (HSIL) шийки матки ( $p < 0,05$ ); при виражених кольпоскопічних змінах достовірно частіше виявлялися високонкогенні генотипи ВПЛ ( $p < 0,05$ ), а при наявності кольпоскопічних ознак, таких як АБЕ та АБЕ з мозаїкою/ пункцією, домінував ВПЛ 16 генотипу ( $p < 0,05$ ).

На основі отриманих результатів нашого дослідження можна дійти висновку про важливість проведення розширеної кольпоскопії поряд з рідинною цитологією та ВПЛ-тестуванням для ранньої діагностики доброякісної патології шийки матки.

Після проведеної розширеної кольпоскопії та отримання інформованої згоди, 593 жінкам із аномальною кольпоскопічною картиною була виконана прицільна біопсія шийки матки. Згідно даним гістологічного дослідження ASCUS у біоптаті виявлено в 137 (23,1%) випадках, що відповідало опису перебігу хронічного цервіциту без койлоцитарної дистрофії. У 334 (56,3%) жінок зустрічався хронічний цервіцит з описом койлоцитів (LSIL). HSIL виявлено у 122 (20,6%). У жінок різного репродуктивного віку з ППШМ найчастіше зустрічалося закінчення LSIL. У структурі LSIL перебіг хронічного цервіциту з койлоцитами виявлено у 156 (46,7%) жінок ( $p < 0,05$ ). Не виявлено статистично значущого зв'язку між віком і розвитком більш важкої патології шийки матки ( $p > 0,05$ ), CIN III (HSIL) виявлено у 122 (20,6%) пацієток. Досліджувані з HSIL мали аномальну картину 1 ступеня (АБЕ, ніжна мозаїка) за даними розширеної кольпоскопії в 13 (10,6%) випадків; за допомогою рідинної цитології діагностували аномальні ознаки, що відповідають LSIL у 41 (33,6%); цитологічні зміни були відсутні в 12 (9,8%) жінок.

Імуноцитохімічне дослідження маркера проліферації Ki-67 та експресії онкобілка p16ink4a проводилося 150 жінкам різного репродуктивного віку із гістологічно верифікованим діагнозом SIL, з них низького ступеня (LSIL група А,  $n=74$ ) і високого ступенів (HSIL – група Б,  $n=76$ ) відповідно. До контрольної групи залучено жінок без морфологічних змін інтраепітеліального ураження шийки матки (NILM,  $n=70$ ). У жінок з LSIL експресія онкопротеїну p16ink4a становила 27,0% атипівих клітини плоского епітелію в мазку, маркера проліферації Ki-67 – 12,2%; у жінок з HSIL – 57,8 та 30,2% відповідно; в обстежуваних контрольної групи (NILM) – 0,54% атипівих клітин плоского епітелію в мазку за відсутності експресії маркера проліферації Ki-67, експресія маркера проліферації Ki-67 дорівнювала 8,2% за відсутності експресії онкопротеїну p16ink4a ( $p < 0,05$ ).

Порівняльний аналіз показав, що позитивна реакція на p16ink4a була достовірно вищою в пацієток групи А (LSIL) ( $p=3,02 \times 10^8$ ) і групи Б (HSIL) ( $p=1,06 \times 10^{10}$ ) порівняно з пацієнтами контрольної групи (NILM). За даними порівняльного аналізу експресії маркера проліферації Ki-67 достовірно підвищення було у хворих групи Б (HSIL) ( $p=2,7 \times 10^6$ ) порівняно з пацієнтами контрольної групи (NILM). Порівняльний аналіз

експресії Ki-67 у жінок SIL різного ступеня вираженості показав істотні відмінності серед пацієнтів групи А та групи Б (LSIL і HSIL) ( $p=6,79 \times 10^9$ ). Отримані результати підтверджують більш високу експресію онкопротеїнів p16ink4 $\alpha$  і Ki-67 у пацієнтів групи Б (HSIL) порівняно з пацієнтами групи А (LSIL) ( $p<0,001$ ). Проведений ROC-аналіз дав змогу визначити діагностичну чутливість і специфічність p16ink4 $\alpha$  і Ki-67 для виявлення передраку та раку шийки матки. Для p16ink4 $\alpha$  діагностична чутливість становила 97,4%, діагностична специфічність – 76,8%. Діагностична чутливість маркера проліферації дорівнювала 100%, діагностична специфічність – 92,8% ( $p<0,05$ ).

Визначали чутливість і специфічність рідинної цитології (РЦ), подвійного імунофарбування p16ink4 $\alpha$ /Ki-67 і ВПЛ-тестування. Критерієм достовірності був гістологічний висновок. Діагностична чутливість цитологічного дослідження методом РЦ для виявлення SIL становила 83,4%, діагностична специфічність – 96,4%. Діагностична чутливість коекспресії p16ink4 $\alpha$ /Ki-67 дорівнювала 98,5%, діагностична специфічність – 100%. Для тестування на ВПЛ діагностична чутливість методу становила 94,2%, діагностична специфічність – 78,1%. Застосування РЦ, подвійного фарбування p16ink4 $\alpha$ /Ki-67 і тестування на ВПЛ значно підвищує ефективність ранньої діагностики захворювань шийки матки. Дані сучасної літератури також підтверджують отримані нами дані (Jeromel S. et al., 2024; Liu J. et al., 2022; Mazurec K. et al., 2023).

За результатами гістологічного дослідження у 456 жінок різного репродуктивного віку була підтверджена цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN). Лікування пацієнток із CIN нами проводилося за загальноприйнятими стандартам (Володько Н.А. та співавт., 2018). Враховуючи високий рівень спонтанної регресії при CIN I (57%) та ймовірність розвитку інвазивного РШМ – лише 1%, можливе спостереження під контролем цитологічного дослідження, ВПЛ-генотипування та розширеної кольпоскопії (Landy R. et al., 2020). Із загальної кількості обстежених 456 пацієнток CIN I було виявлено 334 (73,2%) жінок різного репродуктивного віку, яких спостерігали протягом 24 міс., із динамічним контролем один раз на 6 міс. Із 334 (73,2%) жінок із вихідним діагнозом CIN I при динамічному спостереженні через 12 міс. цитологічний діагноз змінився на NILM у 156 (46,7%), а повна елімінація ВПЛ спостерігалася у 43 (28,7%), у жодному з випадків зміни кольпоскопічної картини не спостерігалось. При CIN II динамічне спостереження здійснювалося протягом 24 міс. При погіршенні результатів цитологічного дослідження та кольпоскопічної картини, тривалої персистенції ВПЛ (більше двох років) та повній візуалізації зони трансформації 178 жінкам (106 – у віці 19–29 років, та 72 – у віці 30–49 років) була проведена абляція шийки матки. Таким чином, тактика вибору методу лікування жінок із CIN II (178 жінок) залежала від віку. Пацієнткам молодого репродуктивного віку (19–29 років) без гіпертрофії та деформації шийки матки, з позитивним Digene-тестом (виявлення ВПЛ-ВР) та негативних онкомаркера p16ink4 $\alpha$  і маркера проліферації Ki-67 було проведено абляцію шийки матки. Жінкам 19–29 років з гіпертрофією та деформацією шийки матки, позитивним Digene-тестом (виявлення ВПЛ-ВР) та наявністю онкомаркера p16ink4 $\alpha$  і маркера проліферації Ki-67 проведено ексцизію. Пацієнткам віком 30–49 років з гістологічним заключенням CIN II та атиповою кольпоскопічною картиною, позитивним Digene-тестом з гіпертрофованою та деформованою шийкою матки проводили конізацію шийки матки, а з негативним Digene-тестом – ексцизію. Всім пацієнткам із CIN III (46 жінок), обумовленої ВПЛ-ВР, після консультації онколога було проведено

конізацію шийки матки в умовах стаціонару у зв'язку з високим ризиком виявлення РШМ.

На *третьому етапі* дослідження після проведеного обстеження, лікування виявлених запальних процесів, отримання результатів гістологічного дослідження проводили хірургічне лікування ПППМ 300 жінкам різного репродуктивного віку.

Пацієнтки з LSIL (група III) склали 178 жінок, з них віком 19–29 років (I група) – 106 (70,2%) пацієнток, віком 30–49 років (II група) – 72 пацієнток (48,3%); пацієнтки з HSIL (група IV) – 122 жінок, з них – 45 (29,8%) і пацієнток 77 (51,7%) пацієнток I та II груп відповідно. Усі пацієнтки LSIL та HSIL склали V групу дослідження, яка була поділена на підгрупи залежно від методу лікування: VA – кріодеструкція (n=57, 19,0%); VB – діатермохірургічний (n=39, 13,0%); VC – радіохвильовий (n=84, 28,0%); VD – лазерний (n=63, 21,0%); VE – аргоноплазменний (n=57, 19,0%).

Пацієнткам II групи, віком 30–49 років, без гіпертрофії та деформації шийки матки, але з позитивним Digene-тестом (виявлення ВПЛ), було проведено ексцизію. Жінкам I групи, віком 19–29 років, з такими ж результатами при негативному онкомаркері p16ink4a і маркері проліферації Ki-67, було проведено абляцію. Пацієнткам з атиповою кольпоскопічною картиною, позитивним Digene-тестом з гіпертрофованою чи деформованою шийкою матки проводили конізацію шийки матки, а з негативним Digene-тестом – ексцизію. Усім пацієнткам із HSIL (122 жінок), обумовленої ВПЛ, після консультації онколога було проведено конізацію шийки матки в умовах стаціонару, у зв'язку з високим ризиком виявлення РШМ.

Огляд пацієнток після хірургічного лікування здійснювався через один місяць, через 3, 6 та 12 місяців – цитологічне дослідження та ВПЛ-генотипування. У пацієнток із LSIL та HSIL після лікування не виявлено рецидиву захворювання, цитологічний діагноз відповідав NILM, протягом 6–24 міс. відбувалася повна елімінація ВПЛ, погіршення при розширенні кольпоскопії не було. Динамічне спостереження за пролікованими пацієнтками з приводу CIN різного ступеня тяжкості передбачає щорічний скринінг для профілактики рецидиву захворювання. Стандартний алгоритм включає лише цитологічне дослідження, однак ми вважаємо, що застосування цитологічного дослідження з ВПЛ-генотипуванням у пацієнток, пролікованих раніше з приводу SIL, допоможе виявляти латентний перебіг ВПЛ-інфекції, диференціювати персистенцію вірусу від нового зараження.

Одним із важливих моментів у лікуванні пацієнток із передраковою патологією шийки матки є правильний вибір хірургічного методу лікування, проведення комплексу реабілітаційних заходів для попередження ускладнень та рецидивів. При виборі методу хірургічного втручання на шийці матки ми звертали увагу на наступні чинники: наявність чи відсутність гіпертрофії шийки матки; наявність в анамнезі попередніх втручань на шийці матки; ступінь вираження атипових кольпоскопічних ознак; дані цитологічного та морфологічного методів дослідження; наявність ДНК ВПЛ-ВП; наявність онкомаркера і маркера проліферації; наявність патологічних змін у цервікальному каналі.

У нашій роботі ми використовували наступні типи аблятивних (деструктивних) методів лікування шийки матки: кріотерапія (Кріотон 3); лазерна терапія (діодний лазерний апарат «Лазермед»); діатермохірургія (ERBE ICC 350); радіохвильова терапія (петльова ексцизія радіохвильовим апаратом «Сургітрон – ELMAN 400»); аргоноплазменна ексцизія шийки матки (Argon Laser); ексцизія шийки матки (LEEP).

плазменна коагуляція (Фотек ЕА 141) із додатковими модулями для аргоноплазменної коагуляції. Хірургічні втручання на шийці матки проводили на 5–9-й цикл менструального циклу. Ефективність різних методів лікування ми визначали з урахуванням виду нозології, тривалості захворювання, площі ураження, наявності супутньої гінекологічної та екстрагенітальної патології, оцінювали ранні (через 4–10 тиж. після лікування) та віддалені (через 6–12 міс. після лікування) результати.

Кріодеструкція шийки матки виконана 57 (19,0%) жінкам із ППШМ із VA підгрупи дослідження, з них жінки віком від 19 до 29 років (I група) склали 49 (85,9%) випадків проти 8 (14,1%) випадків пацієток віком від 30 до 49 років (II група). Аналіз найближчих результатів обстеження хворих, яким була проведена кріодеструкції, показав, що у 33 (57,9%) жінок процедура була безболісною, однак після маніпуляції зареєстровано вегетосудинні порушення, які проявлялися запамороченням у 31 (54,4%), та почервоніння обличчя після маніпуляції – у 24 (42,1%) жінок.

За даними обстеження шийки матки за допомогою дзеркал і кольпоскопії, виконаних на сьому добу після кріодеструкції, струп, що утворився, був тонким у вигляді нальоту жовто-рожевого кольору і займав всю поверхню екзоцервіксу.

Відторгнення струпа після процедури відбулося на 15–23-й день у 49 (85,9%) жінок, а у 8 (14,1%) – на 24–35-й день. Під час відторгнення струпа у 51 (89,5%) жінки скарг не було. Незначні болі у нижніх відділах живота та сукровичні виділення турбували 6 (10,5%) пацієток VA підгрупи. Процес епітелізації завершився повністю до 27–33-го дня після проведення процедури у 45 (78,9%) обстежуваних жінок, до 34–38-го дня – у 12 (21,1%) пацієток. Неповна епітелізація відзначена у 2 (3,5%) VA підгрупи хворих з вираженою ектопією шийки матки, яка займала весь екзоцервікс. При детальному аналізі виявлено, що тривалість захворювання пацієток перевищувала 5 років та вони були носіями ВПЛ.

Найбільш висока ефективність кріодеструкції відзначена у пацієток із невеликою площею патологічного вогнища, що не перевищує дві третини екзоцервіксу та з анамнезом захворювання не більше п'яти років з моменту виявлення. Отже, повний ефект від лікування методом кріодеструкцією отримано у 47 (82,4%) жінок VA підгрупи дослідження після проведення кріодеструкції. Даний метод використовувався лише у жінок III групи із гістологічним заключенням LSIL (CIN I).

Таким чином, оцінка ефективності методу кріодеструкції при ППШМ, кількості рецидивів та ускладнень підтвердила можливість його застосування у жінок з LSIL, незначними екзоцервікальними новоутвореннями площею не більше двох третин екзоцервіксу, які не поширюються на ендцервікс та ендцервікальні залози, і з коротким анамнезом захворювання (не більше п'яти років з моменту виявлення). Цей метод терапії добре переноситься, не потребує госпіталізації та проведення знеболювання.

Діатермокоагуляцію шийки матки виконано 39 жінкам VB підгрупи дослідження за результатом гістологічного дослідження LSIL (III група) та HSIL (IV група), з них 13 (33,3%) жінкам віком 19–29 років (I група) та 26 (66,7%) жінкам віком 30–49 років (II група). При визначенні показань до цього втручання, крім даних кольпоскопії, УЗД, результатів цитологічного та гістологічного дослідження, ми враховували такі фактори: тривалість захворювання більше п'яти років (у кожної третьої пацієтки перевищувала 10 років); перенесені раніше маніпуляції на шийці матки у 23 (88,5%) пацієток II групи, віком від 30–49 років, в анамнезі була діатермокоагуляція шийки

матки); кількість пологів (наявність двох та більше пологів); наявність розривів шийки матки під час пологів виявлено у 29 (74,4%) пацієнток VB підгрупи; позитивні онкомаркери p16ink4a і маркери проліферації Ki-67.

Аналіз найближчих результатів лікування показав, що протягом перших трьох днів після діатермоконізації шийки матки 33 (84,6%) пацієнток VB підгрупи турбували болі в нижніх відділах живота і сукровичні виділення зі статевих шляхів. Не було скарг у 6 (15,4%) обстежуваних жінок. На 7–10-ту добу після діатермохірургічного методу лікування шийки матки під час кольпоскопічного дослідження у всіх хворих відмічалось наявність грубого темного струпа, шийка матки була кратероподібної форми. На 25–35-й день після оперативного втручання відбулося повне відторгнення струпа у 28 (71,8%), на 36–46-й день – у 11 (28,2%) пацієнтів VB підгрупи. У всіх досліджуваних жінок, у цей період турбували ниючі болі внизу живота і незначні кров'яністі виділення. Одній пацієнтці на 36-ту добу було проведено успішну коагуляцію судини, яка кровоточила.

При контрольній кольпоскопії у пацієнток VB підгрупи через 6–8 тижнів після процедури повна епітелізація зареєстрована у 27 (69,2%) пацієнток, через 8–10 тижнів – ще у 12 (30,8%). Негативний результат після діатермоконізації відзначений у 2 (5,1%) пацієнток з вогнищами ендометріозу на шийці матки. При контрольному обстеженні, проведеному через 10 тижнів після діатермоконізації шийки матки, виявлено поодинокі ендометріодні гетеротопії на шийці матки, підтверджені даними УЗД, рекомендована гормональна терапія дієногестом впродовж 6 місяців.

При аналізі віддалених результатів після застосування діатермоконізації шийки матки больовий синдром спостерігався у 3 (7,7%) жінок, порушення менструального циклу за типом олігоменореї – у 2 (5,1%) пацієнток. При проведенні кольпоскопії через 6–12 міс. після втручання спостерігалися такі кольпоскопічні зміни: грубі рубці з екстравазатами та субепітеліальними гематомами виявлені у 15 (38,5%) обстежуваних пацієнток VB підгрупи, всім рекомендовано динамічне спостереження, у ході якого зазначено, що рубці не змінювалися за структурою, розмірами та цитологічним складом; поодинокі ендометріодні гетеротопії діагностовані у 6 (15,3%) пацієнток VB підгрупи, їм призначено гормональну терапію дієногестом 2 мг на 6 місяців.

При аналізі віддалених результатів електрохірургічного лікування через 12 місяців у 1 (2,6%) пацієнтки VB підгрупи після лікування ендометріозу шийки матки, яке ми розцінили як ефективне, з'явилися болі в нижніх відділах живота, мажучі кров'яністі виділення до і після менструації. При контрольній кольпоскопії у неї було виявлено поодинокі ендометріодні гетеротопії, при бактеріоскопічному дослідженні – 2 ступінь чистоти мазків. Цитологічне дослідження – без патології, у гістологічному висновку – фокуси ендометріозу. Пацієнтці рекомендовано гормональну терапію дієногестом 2 мг на 6 місяців.

Таким чином, дані проведених досліджень виявили високу ефективність діатермоконізації при поєднаній патології шийки матки, пов'язану з глибоким втручанням у тканини екзоцервіксу та радикальним видаленням патологічного вогнища, що підтверджується багатьма науковими дослідженнями (Рибін А.І., 2021; Ghiasi M. et al., 2020). Діатермоконізація шийки матки є методом вибору при її гіпертрофічній деформації. Однак, високий відсоток ускладнень зужує спектр застосування цього методу у жінок, які планують вагітність при захворюваннях шийки матки (SIL) і робить

можливим використовувати його у жінок віком 30–49 років (II група), що повторно народжували, перенесли різні маніпуляції на шийці матки в минулому, з тривалістю захворювання понад 5 років з моменту виявлення.

Радіохвильовий метод лікування шийки матки виконано 84 пацієнткам з ППШМ (VB підгрупа) з них пацієнтки віком 19–29 років (I група) – 39 (46,4%) випадків, пацієнтки віком 30–49 років (II група) – 45 (53,6%) випадків. Аналіз найближчих результатів обстеження пацієнок, які отримували радіолікування, показав, що під час проведення процедури у 63 (75,0%) пролікованих пацієнок VB підгрупи стан був задовільний, скарги відсутні. Кожну четверту хвилювало незначне запаморочення, розцінене нами як реакція на місцеве введення анестезії. На третю добу після проведеного втручання під час проведення кольпоскопії у всіх жінок виявили наявність тонкого струпа жовтого кольору. Шийка матки мала кратероподібну форму у 28 (33,3%) випадках спостереження, яким було виконано радіохвильову конізацію, в інших 56 (66,7%) випадках після радіохвильової коагуляції – не змінена.

Відторгнення струпа відбулося 7–10-й день після проведеної процедури у 74 (88,1%), в інших 10 (11,9%) – на 11–16-й день. У 5 (17,9%) жінок, яким було проведено радіоконізацію з приводу вираженої гіпертрофії та деформації шийки матки (CIN II–III), цей період супроводжувався появою незначних болів внизу живота та сукровичними виділеннями – у 3 (10,7%) та 2 (7,1%) – кровотечами з шийки матки. Повна епітелізація після проведеного лікування завершилася до 25–33-го дня у 76 (90,5%) жінок, до 34–40-го дня – у 8 (9,5%) пацієнок VB підгрупи. Відсутність ефекту радіохвильового лікування виявлено у 2 з 13 пацієнок VB підгрупи з ендометріозом шийки матки, рекомендовано гормональну терапію дієногестом 2 мг на 6 місяців.

Аналіз віддалених результатів після проведення радіохвильової конізації при проведенні кольпоскопічного дослідження виявив ніжні рубці на шийці матки у 12 (14,2%) жінок VB підгрупи, з гіпертрофією та деформацією шийки матки у поєднанні з ектропіоном та наботовими кістами. Ускладнення виявили через 6 місяців при кольпоскопічному дослідженні в одній пацієнтки – поодинокі ендометріодні гетеротопії, при гістологічному заключенні – фокуси ендометріозу. При індивідуальному аналізі виявлено, що у хворой в анамнезі була гістероскопія та роздільне діагностичне вишкрібання з приводу аденоміозу. Їй рекомендовано гормональну терапію дієногестом 2 мг на 6 місяців.

Таким чином, результати проведеного нами обстеження дозволяють зробити висновок, що радіохвильове лікування є перспективним вискоефективним методом лікування ППШМ за рахунок достатньої глибини проникнення радіохвиль у тканини екзоцервіксу, а також широкого спектра можливостей щодо прицільного видалення та коагуляції патологічного вогнища. Висока ефективність методу, практично повна відсутність рецидивів та ускладнень дозволяє використовувати даний метод у жінок із ППШМ різних вікових груп.

Лазерна терапія було проведена у 63 (21,0%) пацієнок VI підгрупи, з них у пацієнок віком 19–29 років (I група) – 44 (69,8%) випадки, а віком від 30 до 49 років (II група) – 19 (30,2%) випадків. Для лазерної деструкції використовували лазерний апарат «Лазермед», під час процедури 13 (20,6%) пацієнок відзначали незначний дискомфорт внизу живота, що не вимагало призначення додаткових препаратів. Ускладнень під час проведення процедури не було. Максимальна ефективність лікування

досягнута серед пацієнок 19–29 років, що зумовлено відсутністю значної зони ураження, менш вираженим зниженням показників імунітету. До переваг лазерного лікування патології шийки матки належить висока точність, збереження здорових тканин, відсутність рубців, швидке загоєння та низький ризик кровотеч. Процедура безболісна, проводиться амбулаторно і не потребує госпіталізації, а також зберігає репродуктивну функцію, що робить її ідеальним варіантом для жінок, які планують вагітність.

Процедури аргонеплазменної терапії було виконано у 57 (16,7%) пацієнок ВД підгрупи, з них у пацієнок віком 19–29 років (І група) – 21 (36,8%) випадок, а віком від 30 до 49 років (ІІ група) – 36 (63,2%) випадків. Втручання проводили на апараті «Фотек ЕА-141» із додатковими модулями для аргонеплазменної коагуляції у першу фазу менструального циклу – на 5–9-й день. Абляція виконувалася за умови повної кольпоскопічної візуалізації зони трансформації та відсутності розбіжностей між даними проведених обстежень. Для цього використовувався потік аргонеплазми в режимі «Спрей» та потужністю 36–38 Вт (м'яка, плавна аргонеплазменна абляція). Тривалість операції становила 10–15 хвилин, знеболення рутинно не проводилося.

Під час процедури 12 (21,1%) пацієнок відзначали легкий дискомфорт унизу живота або почуття «поколвання всередині», що не вимагало застосування додаткових медикаментів. Ускладнень під час проведення процедури та після не було. За даними обстеження шийки матки за допомогою дзеркал і кольпоскопії, виконаних на третю добу після аргонеплазменної коагуляції, струп, що утворився, був тонким у вигляді нальоту темно-сірого кольору. Протягом 6–11 днів пацієнтки скаржилися на незначні серозні або мажучі сукровичні виділеннями. Відторгнення струпа з ранової поверхні шийки матки у всіх жінок відбулося на 7–10-ту добу. Процес епітелізації завершився повністю до 38–40-го дня після проведення процедури у 46 (80,7%) обстежуваних жінок, до 42–44-го дня – у 11 (19,3%) пацієнок.

Отже, повний ефект від лікування отримано у 54 (94,7%) жінок ВД підгрупи після проведення аргонеплазменної коагуляції. У 3 (5,3%) жінок спостерігалася уповільнена епітелізація (50–60 днів). При персоніфікованому підході встановлено, що процедура аргонеплазменної коагуляції шийки проводилася після санації піхви у зв'язку з бактеріальним вагінозом у молодих жінок-носійок ВПЛ, які курять та ведуть безладне статеве життя. Цим пацієнткам після огляду призначалася терапія для підтримки ослабленої імунної системи, що трапляється при вірусних інфекціях, зокрема при ВПЛ, за загальноприйнятими рекомендаціями (Суханова А.А. та співавт., 2025).

При оцінці віддалених результатів у всіх випадках, за даними цитологічного та кольпоскопічного досліджень, патологічних процесів на шийці матки не виявлено. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність та безпеку аргонеплазменного методу в процесі лікування ППШМ. Як підтверджують дані сучасної літератури (Бенюк В.О. та співавт., 2024; Скурятіна Н.Г., 2017; Ivanova Y. et al., 2024), це втручання добре переноситься пацієнтками, забезпечує швидкі темпи загоєння. Метод є щадним у плані впливу на тканини шийки матки і може бути рекомендований для широкого застосування у жінок різного репродуктивного віку, особливо при плануванні вагітності.

Найбільш ефективними методами лікування ППШМ є лазерний, аргонеплазменний та радіохвильовий. Найчастіше рецидиви зустрічалися після проведення лікування з використанням кріотерапії та діатермохірургічного методу.

Диференційований підхід до вибору методу лікування ППШМ у жінок, що планують вагітність (I та II група) незалежно від віку, показав ефективність наступних методів лікування: лазерного та аргоноплазменного (при LSIL), які забезпечують швидкі темпи загоєння, є щадними в плані впливу на тканини шийки матки і можуть бути рекомендовані при плануванні вагітності; також радіохвильового методу (при HSIL), який є перспективним, вискоєфективним за рахунок достатньої глибини проникнення радіохвиль у тканини екзоцервіксу, відсутності рецидивів та ускладнень.

На *заключному етапі* дослідження обстежено 248 жінок репродуктивного віку, які завагітніли після хірургічного лікування ППШМ, вони склали VI групу дослідження. Часовий інтервал між оперативним лікуванням передракової патології шийки матки та настанням вагітності припадає на перші 2–4 роки після втручання. Даний факт відповідає спостереженням про оптимальний термін реалізації репродуктивної функції після лікування інтраепітеліальних уражень низького та високого ступеня, що відповідає двом-трьом рокам (Жилка Н.Я. та співавт., 2024; Костюк І.Ю., 2021; Zampoglou E. et al., 2025).

В залежності від методу лікування шийки матки пацієнтки були розподілені відповідно на п'ять підгруп: VIA підгрупа – 38 вагітних після кріодеструкції шийки матки; VIB – 33 вагітних після діатермохірургічного методу лікування; VIB – 68 вагітних після радіохвильового; VIIГ – 61 вагітних після лазерного методу; VID підгрупа – 48 вагітних після аргоноплазменного методу лікування шийки матки.

Достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) вагітність настала у жінок VIIГ підгрупи після лазерного методу лікування шийки матки – 96,8%, а також після діатермохірургічного (підгрупа VIB), аргоноплазменного (VID) та радіохвильового (VIB) – у 84,6; 84,2% та 80,9% жінок відповідно. Найменша кількість вагітностей (66,7%) спостерігалось у VIA підгрупі після проведення лікування методом кріодеструкції (рис. 2).

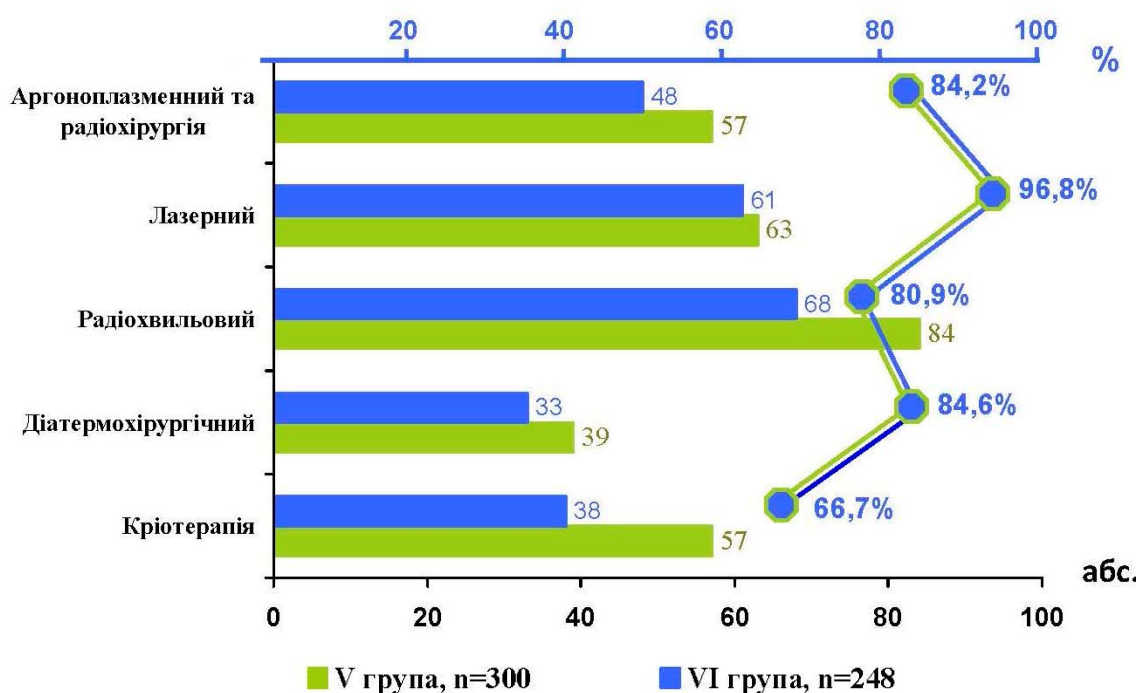


Рис. 2. Ефективність настання вагітності у жінок після різних методів оперативного втручання на шийці матки.

При аналізі гестаційного періоду було виявлено, що у 90 жінок (36,3%) вагітність мала перебіг без відхилень від фізіологічної норми, а в 158 випадках (63,7%) супроводжувалася різними ускладненнями, які достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) мали місце у групі жінок VIA (метод кріодеструкції) та VIB (діатермохірургічний метод). Найчастішими ускладненнями у I триместрі вагітності були загроза переривання з ранніх термінів – 109 (43,95%) жінок, ранній токсикоз – 17 (9,6%), анемія – 87 (35,1%), бактеріальний вагіноз – 20 (8,1%). Варто відмітити, що загрозу переривання вагітності до 12 тижнів в VIB підгрупі діагностовано у 26 (78,8%) жінок, у VIA підгрупі – у 18 (47,4%), у VIB підгрупі – у 26 (38,2%), у VIГ підгрупі – у 21 (34,4%), у VID підгрупі – у 18 (37,5%) жінок.

У II триместрі вагітності висока частота загрози переривання вагітності спостерігалася у 29 (11,8%) жінок, низька плацентажія – у 32 (12,9%), плацентарна дисфункція – у 21 (8,7%) і порушення адекватної продукції навколоплідних вод – у 12 (4,8%) жінок, що було непрямими ознаками порушення функції фетоплацентарного комплексу. Частота пізнього викидня становила в VIB підгрупі 8 (24,2%) жінок, у VIA підгрупі – 6 (15,8%), у VIB підгрупі – 9 (13,2%), у VID підгрупі – 4 (8,3%), у VIГ підгрупі – 2 (3,5%) жінки. Однією з причин збереження загрози переривання вагітності була ІЦН, діагностована у 25 (10,1%) обстежуваних вагітних, із них у 13 (39,4%) групи VIB (діатермохірургічний метод), у 5 (8,2%) VIB групи (радіохвильовий метод), у 3 (7,9%) VIA (метод кріотерапії), у 3 (4,9%) VIГ (лазерний метод) та 1 (2,1%) VID (аргоноплазменний метод).

Ускладненням III триместру вагітності була загроза передчасних пологів у 45 (18,1%) жінок, високою залишалася частота анемії – 54 (21,8%), плацентарної дисфункції – 17 (6,9%), прееклампсії – 21 (8,5%), аномальної продукції навколоплідних вод (маловоддя) – у 5 (2,0%) вагітних. На ускладнений період перебігу вагітності у жінок, які перенесли в анамнезі лікування ППШМ, вказують багаточисельні наукові публікації як вітчизняних, так і зарубіжних науковців (Бойчук А.В. та співавт., 2024; WHO, 2023).

Всім 25 вагітним з ІЦН було проведено хірургічну корекцію у вигляді накладення циркулярного підслизового шва мерсиленовою стрічкою. За наявності умов корекцію виконували на 14–16-му тижні гестації. Крім того, у всіх випадках лікування ІЦН супроводжувалося призначенням мікронізованого прогестерону та профілактичною санацією.

З позицій доказової медицини, вимірювання довжини ШМ у вагітних групи ризику передчасних пологів та ІЦН має проводитися кожні 10–14 днів, починаючи з 14-го тижня вагітності (Козуб М.М. та співавт., 2017). Усім вагітним у нашому дослідженні проводилася динамічна ехографічна оцінка шийки матки з 10-го по 22-й тиждень гестації. УЗД здійснювалося трансвагінально з інтервалом 12–14 днів і включало вимірювання довжини шийки матки, ширини цервікального каналу, обчислення відношення довжини шийки матки до її діаметру на рівні внутрішнього зіву і визначення особливостей її ехоструктури. Аналіз отриманих даних показав, що у вагітних підгруп VIA та VID, яким було проведено кріодеструкцію та застосовано аргоноплазменний метод лікування шийки матки, довжина шийки матки в середньому становила  $3,51 \pm 0,33$  та  $3,53 \pm 0,41$  мм відповідно. У VIB підгрупі вагітних після діатермохірургічного методу лікування та у VIB підгрупі після радіохвильового середнє значення

довжини шийки матки виявилось рівним  $3,41 \pm 0,33$  та  $3,45 \pm 0,41$  мм відповідно, що в 1,3 рази менше ніж у вагітних VII підгрупи –  $3,55 \pm 0,41$  мм ( $p < 0,05$ ).

Зміни ехоструктури тканини шийки матки, що виявляються у вигляді дрібних рідинних включень і яскравих штрихових сигналів як початкових ознак ІЦН, мали місце у 25 (10,1%) вагітних VI групи: з них у 13 (39,4%) вагітних VIB підгрупи, у 5 (7,4%) – підгрупи VIB, у підгрупі VIA відзначалося у 3 жінок (17,9%), у підгрупі VII – 3 (4,9%) та у одної (2,1%) підгрупи VID, що є статистично значущим ( $p = 0,0009$ ). Максимальне укорочення шийки матки у пацієток VI групи, незалежно від методу лікування ППШМ, було відзначено в терміни від 16 до 18 тижнів.

Таким чином, у вагітних з оперованою шийкою матки найбільш значущими ультразвуковими критеріями для сприятливого перебігу вагітності є довжина шийки матки більше 2,5 см, об'єм шийки матки більше  $12 \text{ см}^3$ .

Згідно літературних даних, на перебіг вагітності та частоту передчасних пологів впливає глибина ексцизії (Костюк І.Ю., 2021). У нашому дослідженні 25 вагітних з ІЦН в залежності від глибини ексцизії були поділені на дві категорії: NI – 12 вагітних із ІЦН, у яких глибина ексцизії була  $< 2$  см, NII – 13 вагітних із ІЦН, в яких глибина ексцизії становила  $\geq 2$  см. Проведене комплексне ультразвукове дослідження показало, що у вагітних NI категорії товщина шийки матки становила  $3,01 \pm 0,26$  мм і достовірно не відрізнялася від показника товщини шийки матки у пацієток NII категорії –  $2,89 \pm 0,34$  см; довжина шийки матки у пацієток склала  $3,41 \pm 0,33$  та  $2,44 \pm 0,46$  см відповідно, що на 31% менше від нормативних показників ( $p < 0,05$ ); ширина цервікального каналу коливалася в межах 1–5 та 2–13 мм відповідно; співвідношення довжини шийки матки до її діаметра на рівні внутрішнього зіву становило 1,58 та 1,22 відповідно.

При оцінці кровотоку в 3D-режимі у вагітних із ІЦН виявлено помірну васкуляризацію, рівномірний симетричний кровотік, прямолінійний або слабозвивистий хід судин. Індекс васкуляризації склав  $3,04 \pm 0,16$  та  $2,67 \pm 0,15$  відповідно, що нижче від нормативних значень ( $p < 0,05$ ); індекс кровотоку у пацієток NII категорії склав  $21,53 \pm 0,20$ , що на 21% нижче показників у пацієток NI категорії ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, стан архітекtonіки судинної мережі у вагітних з ІЦН після інвазивних методів лікування шийки матки характеризується помірною васкуляризацією, рівномірним симетричним кровотоком і прямолінійним або слабозвивистим ходом судин, що виключає рецидив захворювання шийки матки.

Динамічне спостереження за ехографічними параметрами шийки матки сприяє своєчасній корекції ІЦН, особливо у жінок із глибиною ексцизії  $\geq 2$  см в анамнезі, і тим самим покращує результати вагітності та пологів після оперативних втручань. ІЦН, встановлена за ехографічними параметрами шийки матки, найчастіше зустрічалася у VIB підгрупі – після діатермохірургічного методу лікування ШМ. Найбільш виражене укорочення шийки матки спостерігалось в терміни 16–18 тижнів вагітності. Передчасні пологи зустрічалися рідко, що, найімовірніше, пов'язано з оптимальною тактикою ведення ІЦН. При оперованій шийці матки найбільш значущими ультразвуковими критеріями для сприятливого перебігу вагітності є довжина шийки матки  $> 2,5$  см, об'єм шийки матки  $> 12 \text{ см}^3$ ; стан архітекtonіки судинної мережі – помірна васкуляризація, рівномірний симетричний кровотік, прямолінійний або слабозвивистий хід судин.

Очевидно, що динамічне спостереження за цервікальним станом з ехографічною оцінкою довжини шийки матки, ширини цервікального каналу, відношення довжини шийки матки до діаметра на рівні внутрішнього зіву та її ехоструктури необхідно проводити кожні 12–14 днів з 10-го по 22-й тиждень гестації з метою вирішення питання щодо своєчасної корекції ІЦН.

Несприятливі наслідки вагітності (самовільні викидні, завмерла вагітність) достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) зустрічалися у жінок VIA та VIB підгруп. Пологами завершилось 239 вагітностей, що склало 96,4% від загальної кількості обстежуваних жінок. Частка вагітностей, які завершилися народженням дітей, у підгрупах VIA та VIB становила 94,7 та 90,9% відповідно, що достовірно ( $p < 0,05$ ) нижче ніж у підгрупах VII – 98,4%, VID – 97,9%, VIB – 97,1%.

Частота передчасних пологів у VI групі становила 5,6%. Найбільша кількість передчасних пологів (у терміні 30–34 тижні вагітності) спостерігалася у жінок VIB підгрупи – у 4 (12,1%), частота передчасних пологів (термін вагітності 34–36 тижнів) становила 5,9 та 5,3% у жінок підгруп VIB та VIA відповідно ( $p < 0,05$ ).

Частота фізіологічних пологів від загальної кількості пологів склала 82,7%, найменша кількість фізіологічних пологів була у VIB підгрупі – 63,6%, у VIB підгрупі вона становила 82,4%, у VIA – 84,2%, VID – 85,4%. Найбільша кількість фізіологічних пологів (91,7%) спостерігалася у жінок VII підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Патологічні пологи у жінок VI групі склали 8,1% від загальної кількості пологів. Достовірно більша частота патологічних пологів ( $p < 0,05$ ) відзначена у 18,2% вагітних VIB підгрупи (після діатермохірургічного методу лікування) та у 8,9% жінок VIB підгрупи (після використання радіохвильового методу). Найменша частота оперативного розродження була у жінок VIA підгрупи – у 2,6%. У вагітних VII та VID підгруп патологічні пологи зустрічалися, відповідно, у 6,3 та 6,6%. Достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) пологи у жінок VI групі ускладнилися ПРПО, аномаліями пологової діяльності, акушерським травматизмом. Порівняльний аналіз показав, що провідне місце посідали аномалії пологової діяльності на фоні передчасного відходження навколоплідних вод, дистресу плода, передлежання плаценти, клінічно вузького таза.

Частота розривів шийки матки у жінок VI групі склала 9,2%. Розриви II ступеня спостерігалися у жінок VIB та VIB підгруп – 23,3 та 12,1%, яким була проведена ексцизія, в інших групах діагностовано розриви I ступеня. Слід відзначити, що у жінок VIB та VIB підгруп у більшості було проведено ексцизію та конізацію шийки матки, при цьому величина видаленого конуса становила 15–20 мм, що могло бути причиною високих показників невиношування та патологічних пологів.

Таким чином, вагітні після інвазивних методів лікування шийки матки в анамнезі становлять групу високого ризику щодо розвитку гестаційних ускладнень. Перебіг вагітності у жінок після кріо- та електротерапії ускладнився в 2,3 рази достовірно частіше загрозою переривання вагітності, у 2,2 рази – загрозою передчасних пологів, у 4,4 рази – ІЦН, на тлі бактеріального вагінозу – в 2,0 рази. ІЦН, встановлена за ехографічними параметрами шийки матки, у 2,6 рази частіше зустрічалася у жінок після діатермохірургічного методу лікування шийки матки в анамнезі. Найбільш виражене укорочення шийки матки спостерігалася в терміні 16–18 тижнів вагітності, у зв'язку з чим необхідний динамічний контроль ультразвукових ознак ІЦН кожні 12–

14 днів з 10-го по 22-й тиждень гестації з метою своєчасного вирішення питання про її корекцію. При оперованій шийці матки найбільш значущими ультразвуковими критеріями для сприятливого перебігу вагітності є: довжина шийки матки  $>2,5$  см, об'єм шийки матки  $>12$  см<sup>3</sup>, стан архітектоніки судинної мережі – помірна васкуляризація, рівномірний симетричний кровотік, прямолінійний або слабозвивистий хід судин. Патологічні пологи спостерігалися у цій групі достовірно частіше в 1,4 рази, передчасні пологи – в 1,9 рази, ПРПО – в 4,9 рази, аномалії пологової діяльності – в 2,0 рази, розриви шийки матки – в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ). З огляду на частоту гестаційних ускладнень, найбільш оптимальними методами лікування захворювань шийки матки у жінок, які планують вагітність, є лазерна, радіохвильова та аргоноплазменна методика лікування ППШМ.

Удосконалений, науково обґрунтований та впроваджений алгоритм лікування ППШМ, прегравідарної підготовки та ведення вагітності продемонстрував свою клінічну ефективність – настання вагітності природнім шляхом у 82,7% жінок. Достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) вагітність настала у жінок після лазерного лікування шийки матки (96,8%), діатермохірургії (84,6%), аргоноплазменної (84,2%) та радіохвильової (80,9%) терапії. Найменша кількість вагітностей (66,7%) спостерігалася після проведення кріотерапії.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та представлено нове вирішення наукової проблеми сучасного акушерства, гінекології та репродуктології – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції та зниження частоти ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок різного репродуктивного віку з передраковою патологією шийки матки шляхом визначення диференційованого підходу до вибору методів хірургічного лікування, розробки та впровадження науково обґрунтованого комплексу діагностичних і лікувальних заходів для даної патології.

1. Клініко-статистичний ретроспективний аналіз анамнезу показав, що у жінок із передраковою патологією шийки матки (І група) достовірно частіше спостерігалися: порушення термінів початку (11,0%), встановлення (19,0%) та тривалості (9,0%) менструальної функції; підвищення інфекційного індексу (до 85,0%); супутні соматичні захворювання (1,6 нозологій на одну пацієнтку); запальні захворювання органів малого таза (36,0%), аномальні вагінальні виділення (82,0%), гормон-залежні захворювання (90,0%), медичні аборти (36,0%), невиношування (28,0%) та безпліддя (15,0%),  $p < 0,05$ .

2. Передракова патологія шийки матки у 400 обстежених жінок репродуктивного віку була виявлена у 45,0% жінок віком 19–29 років та була представлена переважно запальними процесами шийки матки (35,6%), а у 65,0% жінок віком 30–49 років – переважно плоскоклітинними інтраепітеліальними ураженнями (64,1%) шийки матки.

3. Факторами ризику виникнення передракової патології шийки матки у жінок віком 19–29 років (І група) є: статевий дебют до 16 років (79,4%), наявність двох та більше статевих партнерів (92,3%), відсутність бар'єрної контрацепції (70,0%), ІПСШ (31,9%), порушення мікробіоцинозу піхви, а у жінок віком 30–49 років (ІІ група) – часта зміна статевих партнерів (92,1%), невикористання бар'єрних методів контрацепції (77,4%), хронічні запальні захворювання органів малого таза (36,9%), наявність в анам-

незі абортів (6,9%), хронічної урогенітальної інфекції (79,1%), гормон-залежних захворювань (55,5%), екстрагенітальної патології (2,2 випадки на одну пацієнтку).

4. Аналіз репродуктивної функції жінок віком від 19 до 29 років (І група) продемонстрував відсутність в анамнезі вагітності та пологів у 29,1 та 41,4% випадків відповідно, наявність медичних абортів (14,2%), кесарського розтину (5,8%); тоді як у жінок віком 30–49 років (ІІ група) – відсутність в анамнезі вагітності (18,7%) та пологів (34,9%), наявність медичних абортів (24,1%) і кесарського розтину (9,2%).

5. Сучасна клініко-лабораторна діагностика передракової патології шийки матки у жінок віком 19–29 років (І група) продемонструвала наявність 16, 31, 33, 51 та 56 генотипів ВПЛ, домінуючим був 16 генотип ВПЛ – 38,1%; у пацієнток віком 30–49 років найчастіше було виявлено 16, 18, 31, 33, 51 генотип ВПЛ, домінуючим також був 16 генотип ВПЛ – 57,9%.

6. Частота виявлення ДНК ВПЛ високого онкогенного ризику (підгрупа А) та з одним генотипом ВПЛ корелював із збільшенням ступеня тяжкості плоскоклітинної інтраепітеліальної неоплазії незалежно від віку жінки. Вірусне навантаження у поєднанні з ВПЛ-генотипуванням можна розглядати як маркер тяжкості плоскоклітинного інтраепітеліального ураження шийки матки незалежно від віку.

7. Зміни у структурі мікробіоти піхви, обумовлені зменшенням *Lactobacillus spp.*  $<10^4$  та збільшенням *Mobiluncus spp.* і *Gardnerella vaginalis*, створюють ідеальні умови для проникнення, розмноження та персистенції ВПЛ, що в подальшому призводить до розвитку передракової патології шийки матки.

8. Вищу діагностичну чутливість (98,5%) та специфічність (100,0%) для діагностування SIL має метод імуноцитохімії p16ink4a/Ki-67 проти ВПЛ-генотипування (чутливість – 94,2%, специфічність – 78,1%) і методу рідинної цитології (чутливість – 83,4%, специфічність – 96,4%). Застосування всіх цих трьох методів достовірно підвищує ефективність ранньої діагностики передракової патології шийки матки.

9. Диференційовані методи лікування передракової патології шийки матки у жінок, які планують вагітність (І та ІІ група) незалежно від віку, показали ефективність наступних методів лікування: лазерної та аргоноплазменної терапії (при LSIL), які забезпечують швидкі темпи загоєння, є щадними в плані впливу на тканини шийки матки і можуть бути рекомендовані при плануванні вагітності; а також радіохвильової терапії (при HSIL), яка є перспективним, високоефективним методом за рахунок достатньої глибини проникнення радіохвиль у тканини екзоцервіксу, відсутності рецидивів та ускладнень.

10. Вагітні після хірургічних методів лікування шийки матки в анамнезі становлять групу високого ризику щодо розвитку гестаційних ускладнень, а найбільш оптимальними методами лікування передракових захворювань шийки матки у жінок, які планують вагітність, є лазерна, радіохвильова та аргоноплазменна терапія при LSIL.

11. Перебіг вагітності у жінок після кріотерапії та діатермохірургії ускладнився в 2,3 рази достовірно частіше загрозою переривання вагітності, 2,2 рази – загрозою передчасних пологів, в 4,4 рази – ПЦН, на тлі бактеріального вагінозу – в 2,0 рази; патологічні пологи спостерігалися у цій групі достовірно частіше в 1,4 рази, передчасні пологи – в 1,9 рази, передчасний розрив плодових оболонок – в 4,9 рази, аномалії пологової діяльності – в 2,0 рази, розриви шийки матки – в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ).

12. Істміко-цервікальна недостатність, встановлена за ехографічними параметрами шийки матки, у 2,6 рази частіше зустрічалася у жінок після діатермохірургічного методу лікування шийки матки в анамнезі. Найбільш виражене укорочення шийки матки спостерігалось в терміні 16–18 тижнів вагітності; найбільш значущими ультразвуковими критеріями для сприятливого перебігу вагітності були: довжина шийки матки більше 2,5 см, об'єм шийки матки більше 12 см<sup>3</sup>, стан архітектоніки судинної мережі – помірна васкуляризація, рівномірний симетричний кровотік, прямолінійний або слабозвивистий хід судин.

13. Удосконалений та впроваджений диференційований діагностичний та лікувальний комплекс у жінок різного репродуктивного віку з передраковою патологією шийки матки сприяє настанню вагітності природнім методом у 82,7% жінок. Достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) вагітність настала у жінок після лазерного лікування передракової патології шийки матки (96,8%), діатермохірургії (84,6%), аргонеплазменної (84,2%), та радіохвильової (80,9%) терапії. Найменша кількість вагітностей (66,7%) спостерігалось після проведення кріотерапії.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При гінекологічному дослідженні у жінок із передраковими захворюваннями шийки матки необхідно враховувати та оцінювати фактори ризику розвитку та персистенції папіломавірусної інфекції.

2. Кількісне визначення ВПЛ показано всім жінкам групи ризику при аномальній кольпоскопічній картині та/чи цитологічних змінах

3. Для виявлення супутніх бактеріальних та вірусних захворювань жінкам із передраковою патологією шийки матки рекомендовано проводити комплексне обстеження мікробіоценозу вагіни, при виявленні патологічних змін необхідно призначати відповідне лікування.

4. Для вибору тактики ведення пацієнок, у яких виявлено ДНК ВПЛ високого ризику, рекомендовано визначати вірусне навантаження для призначення оптимального індивідуалізованого лікування.

5. Для диференційованої діагностики передракових захворювань шийки матки (гіперпластичних, метапластичних процесів) і SIL рекомендований імуноцитохімічний метод з визначенням коекспресії онкобілків p16ink4a і Ki-67.

6. Для поліпшення ранньої діагностики SIL шийки матки різного ступеня тяжкості ефективним є комплексне використання сучасних неінвазивних методів діагностики (рідинна цитологія, ВПЛ-генотипування з визначенням вірусного навантаження, визначення експресії онкобілків p16ink4a і Ki-67 та розширена кольпоскопія).

7. У жінок, які планують вагітність з LSIL незалежно від віку, доцільно використовувати лазерну та аргонеплазменну терапію, а жінкам з HSIL – радіохвильову терапію.

8. Удосконалена прегравідарна підготовка і тактика ведення вагітності у жінок після хірургічного лікування ППШМ полягає в наступному: виявлення ВПЛ у чоловіка; комплексне дослідження шляхом динамічного комбінованого тестування (рідинна цитологія та ВПЛ-тест); кольпоскопічне обстеження, обстеження на ППШ, бактеріоскопічне дослідження; вагінальна цервікометрія з 12-го тижня вагітності; накладання профілактичного шва на шийку матки (за відсутності протипоказань) в терміні вагіт-

ності 14–16 тижнів з профілактичною метою жінкам, які перенесли ексцизію шийки матки; використання комплексу сучасних препаратів антибактеріальної, антипротозойної, антимікотичної, противірусної та імуномодельюючої дії для нормалізації цервіко-вагінальної мікробіоти та протидії оксидативному стресу.

9. Динамічне спостереження за цервікальним станом з ехографічною оцінкою довжини шийки матки, ширини цервікального каналу, відношення довжини шийки матки до діаметра на рівні внутрішнього зіву та її ехоструктури необхідно проводити кожні 12–14 днів з 10-го по 22-й тиждень гестації з метою вирішення питання про своєчасну корекцію істміко-цервікальної недостатності у жінок, які перенесли хірургічне втручання на шийці матки.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Зарічанська ХВ. Материнські та перинатальні наслідки після допоміжних репродуктивних технологій у жінок із доброякісною патологією шийки матки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;4:102–11. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-4-15 **Фахове видання** категорії Б

2. Salmanov AG, Artyomenko VV, Dyndar OA, Lypko IM, Rud VO, Semenyuk AO, Zabudskiy OV, Korniyenko SM, Gorbunova OV, Strakhovetskiy VS, Strakhovetska YV, Lytvak OO, Zarichanska KV, Chubatyy AI, Kononets OP, Knyhin MV. Obstetric and gynecological surgical procedures, and surgical site infections as risk for the development of endometriosis: a multicenter study. Wiad Lek. 2025;78(7):1291–7. DOI: 10.36740/WLek/208988 **Видання Scopus** (Здобувачем проведено збір і статистичну обробку даних та аналіз матеріалів дослідження, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації).

3. Кузмич ОС, Кротік ОІ, Зарічанська ХВ. Особливості ендокринологічного статусу хворих, які перенесли ендометрит після кесаревого розтину. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;2(177):17–25. DOI: 10.15574/HW.2025.2(177).1725 **Фахове видання** категорії Б (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження).

4. Зарічанська ХВ. Ефективність генотипування вірусу папіломи людини при первинному скринінгу патології шийки матки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2024; 4(3-2):36–45. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-03.2-05 **Фахове видання** категорії Б

5. Salmanov AG, Artyomenko VV, Shchedrov A, Korniyenko SM, Kovalyshyn OA, Zarichanska KV, Nastradina NM, Kokhanov IV. Epidemiology and risk factors for healthcare-associated maternal peripartum infections in Ukraine: results a multicenter study. Pol Merkur Lek. 2024;53(4):408–14. DOI: 10.36740/Merkur202404104 **Видання Scopus** (Здобувачем проведено збір і статистичну обробку даних та аналіз отриманих матеріалів, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації).

6. Salmanov AG, Yuzko OM, Tofan BY, Zarichanska KV, Korniyenko SM, Lysenko BM, Strakhovetskiy VS, Paliga IY, Voloshyn OA. Epidemiology of endometriosis in Ukraine: results a multicenter study (2019–2021). Pol Merkur Lek. 2024;52(3):277–85. DOI: 10.36740/Merkur202403103 **Видання Scopus** (Здобувачем проведено збір і ста-

тистичну обробку даних та аналіз отриманих матеріалів, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації).

7. Зарічанська ХВ. Чутливість і специфічність діагностичного комплексу в жінок з інтраепітеліальним ураженням шийки матки. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;4(173):21–5. DOI: 10.15574/HW.2024. 4(173).2125 **Фахове видання** категорії Б

8. Salmanov AG, Netskar IP, Kostikov VV, Zarichanska KV, Korniyenko SM, Artyomenko VV, Rud VO, Kovalyshyn OA. Vulvovaginal candidiasis after gynecological surgeries and adverse pregnancy outcome in Ukraine: a multicenter study. Wiad Lek. 2023;76(12):2556–63. DOI: 10.36740/WLek20231210 **Видання Scopus** (Здобувачем проведено збір і статистичну обробку даних та аналіз отриманих матеріалів, формування висновків).

9. Salmanov AG, Kostikov VV, Netskar IP, Artyomenko VV, Rud VO, Korniyenko SM, Zarichanska KV. Healthcare-associated bacterial vaginosis after gynecological surgeries and associated adverse pregnancy outcome in Ukraine. Wiad Lek. 2023;76(10):2313–19. DOI: 10.36740/WLek202310128 **Видання Scopus** (Здобувачем проведено збір і статистичну обробку даних, аналіз отриманих матеріалів, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації).

10. Горбунова ОВ, Зарічанська ХВ, Нецкар ПІ, Ярова ІВ. Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;5(68):69–81. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2023. 286772 **Фахове видання** категорії А (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, формування висновків та практичних рекомендацій).

11. Зарічанська ХВ, Горбунова ОВ. Аналіз перебігу гестаційного періоду та перинатальних наслідків у жінок після оперативного лікування шийки матки. Здоров'я суспільства. 2021;1(4):112–7. DOI: 10.22141/2306-2436.10.4.2021.246353 **Фахове видання** категорії Б (Здобувачем проведено збір і статистичну обробку даних, аналіз отриманих матеріалів, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації).

12. Горбунова ОВ, Гончарук НП, Зарічанська ХВ, Єрмолович НА. Вагітність на тлі бактеріального вагінозу: сучасні шляхи вирішення проблеми. Здоров'я жінки. 2020;7(153):23–30. **Фахове видання** категорії Б (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку матеріалів до публікації).

13. Зарічанська ХВ. Лікування жінок з вагінальним кандидозом на тлі папіломавірусної інфекції: порівняльні аспекти. East European Scientific Journal (Polska). 2019; 5(45, р. 6):4–11. **Фахове видання** на момент публікації

14. Gorbunova OV, Zarichanska HV. Efficiency of using antifungal drugs in women with vaginal candidiasis on the background of papillomavirus infection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2018;2(74):31–5. DOI: 10.15574/PP.2018.74.31 **Фахове видання** на момент публікації (Здобувачем проведено збір і статистичну обробку даних, аналіз отриманих матеріалів, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації).

15. Горбунова ОВ, Зарічанська ХВ, Шекера Ю. Оптимізація прегравідарної підготовки жінок із вагінальним кандидозом на тлі папіломавірусної інфекції. Здоров'я суспільства. 2018;7(3):134–8. **Фахове видання** на момент публікації (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, ста-

*тистичну обробку даних, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації).*

16. Зарічанська ХВ, Антонюк МІ, Ємець НО. Консультування підлітків із питань контрацепції. *Здоров'я жінки*. 2014;6(92):153–77. **Фахове видання** на момент публікації (*Здобувачем проведено аналіз матеріалів, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації*).

17. Зарічанська ХВ. Епідеміологія та фактори ризику папіломавірусної інфекції шийки матки. *Здоров'я жінки*. 2013;3(79):201–3. **Фахове видання** на момент публікації

18. Зарічанська ХВ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із істміко-цервікальною недостатністю. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013;2:110–2. **Фахове видання** на момент публікації

19. Зарічанська ХВ. Вміст глікопротеїнів та вуглеводневих компонентів слизу цервікального каналу у жінок із істміко-цервікальною недостатністю. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013;1:155–7. **Фахове видання** на момент публікації

20. Геряк СМ, Стельмах ОЄ, Багні НІ, Зарічанська ХВ, Петренко НВ, Куценко ВВ. Патогенетичне лікування невиношування вагітності у жінок з ретрохоріальною гематомою. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2012;2(3):72–5. **Фахове видання** на момент публікації (*Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації*).

21. Зарічанська ХВ, Ходаківський СБ, Стельмах ОЄ. Комплексне лікування генітального герпесу у жінок репродуктивного віку. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2012;2:160–2. **Фахове видання** на момент публікації (*Здобувачем проведено аналіз матеріалів та їх узагальнення, формування висновків, підготовку матеріалів до публікації*).

22. Зарічанська ХВ, Ходаківський СБ, Гуменюк ТС. Перебіг вагітності у жінок із істміко-цервікальною недостатністю. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2012;2(4):199–201. **Фахове видання** на момент публікації (*Здобувачем проведено аналіз матеріалів і формування висновків, підготовку до публікації*).

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дослідження:*

23. Салманов АГ, ред. Мікробіота, антибіотики, пробіотики та пребіотики: Підручник для студентів, аспірантів та лікарів / Антипкін ЮГ, Щеглов ДВ, Вдовиченко ЮП, Ковалишин ОА, Шунько ЄЄ, Страховецький ВС, Літус ВІ, Літус ОІ, Горбунова ОВ, Щербакова ЮВ, Рудь ВО, Артьоменко ВВ, Корнієнко СМ, Руденко АВ, Волошин ОА, Кремзер ОО, Струк ТА, Мамонова МЮ, Зарічанська ХВ, Краснова ЮЮ, Чубатий АІ. Київ: ФО-П Білецький Р.Г.; 2025. 700 с.

24. Вдовиченко ЮП, Горбунова ОВ, Шкиряк-Нижник ЗА, Жилка НЯ, Зарічанська ХВ, Іщенко ІВ. Сучасні підходи до ведення пацієнток з бактеріальним вагінозом: Методичні рекомендації. Київ, 2018. 30 с.

25. Ходаківський СБ, Зарічанська ХВ, Захаренко НО. Показники імунологічного та цитокінового статусу у породіль з високим ризиком розвитку септичних ускладнень кесаревого розтину. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2012;2:157–9.

26. Зарічанська ХВ. Лікування генітального герпесу в жінок репродуктивного віку. *Вісник наукових досліджень*. 2011;2(63):102–4.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

27. Зарічанська ХВ. Чутливість і специфічність діагностичного комплексу в жінок з інтраепітеліальним ураженням шийки матки. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні питання акушерства та гінекології» (4 квітня 2025 року, м. Харків). Харків: ХНМУ; 2025. С. 26–27.

28. Горбунова ОВ, Зарічанська ХВ. Сучасний погляд на лікування бактеріального вагінозу у вагітних. В: Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 27–28 лютого 2020 р.), Тернопіль: Видавництво «Підручники і посібники»; 2020. С. 29–30.

29. Зарічанська ХВ. Перебіг гестаційного періоду у жінок після різних хірургічних методів лікування доброякісної патології шийки матки. В: Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 01–02 березня 2018 р.). Тернопіль: Видавництво «Підручники і посібники»; 2018. С. 53–54.

30. Зарічанська ХВ. Імунологічні особливості ектопії шийки матки асоційованої з ВПЛ-інфекцією. В: Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики» (Харків, 16 травня 2013 р.). Харків, 2013. С. 139.

31. Зарічанська ХВ. Особливості імунного статусу у жінок з передраковою патологією шийки матки. В: Матеріали XVII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, 22–24 квітня 2013 р.). Тернопіль: Укрмедкнига; 2013. С. 168.

32. Зарічанська ХВ. Тактика ведення вагітних із патологією шийки матки. В: Матеріали XVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, присвяченого 55-річчю ТДМУ імені І. Я. Горбачевського (Тернопіль, 23–25 квітня 2012 р.). Тернопіль: Укрмедкнига; 2012. С. 139.

## АНОТАЦІЯ

Зарічанська Х. В. Репродуктивне здоров'я жінок із передраковою патологією шийки матки. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2026.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності відновлення репродуктивної функції та зниженню частоти ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок різного репродуктивного віку із передраковою патологією шийки матки шляхом визначення диференційованого підходу до хірургічного лікування, удосконалення та впровадження науково обґрунтованого комплексу діагностичних і лікувальних заходів для даної патології.

Методологічно дослідження складалося з чотирьох етапів.

На першому етапі з метою визначення частоти передракової патології шийки матки (ППШМ), був проведений ретроспективний аналіз 450 амбулаторних карт

невагітних жінок різного репродуктивного віку. Передракова патологія шийки матки була виявлена у 45,0% жінок віком 19–29 років та була представлена переважно запальними процесами шийки матки – 35,6%; у жінок віком 30–49 років – в 65,0% випадків, переважно плоскоклітинними інтраепітеліальними ураженнями (64,1%) шийки матки. Клініко-статистичний ретроспективний аналіз анамнезу показав, що у жінок із ППШМ достовірно частіше спостерігалися порушення термінів початку (11,0%), становлення (19,0%) та тривалості (9,0%) менструальної функції; підвищення інфекційного індексу (до 85,0%); супутні соматичні захворювання (1,6 нозологій на одну пацієнтку); запальні захворювання органів малого таза (36,0%), аномальні вагінальні виділення (82,0%), гормонозалежні захворювання (90,0%), медичні аборти (36,0%), невиношування (28,0%) та безпліддя (15,0%) в анамнезі ( $p < 0,05$ ).

На другому етапі дослідження на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 1» проведено проспективне клініко-лабораторне дослідження 750 жінок репродуктивного віку (середній вік  $32,1 \pm 5,5$  років) з ППШМ: I група (основна,  $n=360$ ), віком від 21 до 29 рр.; II група (порівняння,  $n=390$ ) віком від 30 до 49 рр. Проведені наступні дослідження: ПАП-тест методом рідинної цитології, комплексне генотипування ДНК ВПЛ (28 типів), дослідження на ІПСШ методом ПЛР, бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження, кольпоскопія, прицільна біопсія, гістологічне та імуногістохімічне дослідження.

Аналіз репродуктивної функції жінок віком від 19 до 29 років (I група) продемонстрував відсутність вагітності у 29,1% та пологів у 41,4% пацієнток, наявність медичних абортів у 14,2%, кесарського розтину в анамнезі – в 5,8%; у жінок віком 30–49 років (II група): відсутність вагітності у 18,7% та пологів у 34,9%, наявність медичних абортів – у 24,1%, пологів – у 65,1%, кесарського розтину – у 9,2%.

Факторами ризику виникнення передракової патології шийки матки у жінок віком 19–29 років (I група) встановлено статевий дебют до 16 років (79,4%), наявність двох і більше статевих партнерів (92,3%), відсутність бар'єрної контрацепції (70,0%), ІПСШ (31,9%), порушення мікробіоцинозу піхви (86,9%); у жінок віком 30–49 років (II група) – часту зміну статевих партнерів (92,1%), невикористання бар'єрних методів контрацепції (77,4%), хронічні запалення органів малого таза (36,9%), наявність абортів в анамнезі (6,9%), наявність хронічної урогенітальної інфекції (79,1%), гормонозалежних захворювань (55,5%) та екстрагенітальної патології (2,2 випадки на одну пацієнтку).

Сучасна клініко-лабораторна діагностика передракової патології шийки матки у жінок віком 19–29 років (I група) продемонструвала наявність 16, 31, 33, 51 та 56 генотипів ВПЛ, домінуючим був 16 генотип ВПЛ – 38,1%; у пацієнток віком 30–49 років найчастіше було виявлено 16, 18, 31, 33, 51 генотип ВПЛ, домінуючим також був 16 генотип ВПЛ – 57,9%. Частота виявлення ДНК ВПЛ високого онкогенного ризику та одного домінуючого генотипу ВПЛ (16 генотип) корелює зі збільшенням ступеня тяжкості плоскоклітинної інтраепітеліальної неоплазії, незалежно від віку жінки. Вірусне навантаження у поєднанні з ВПЛ генотипуванням можна розглядати як маркер тяжкості плоскоклітинного інтраепітеліального ураження шийки матки незалежно від віку. Зміни у структурі мікробіоти піхви, обумовлені зменшенням *Lactobacillus spp.*  $< 10^4$  та збільшенням *Mobiluncus spp.* та *Gardnerella vaginalis*, створюють ідеальні умови для проникнення, розмноження та персистенції ВПЛ, що в подальшому призводить до розвитку ППШМ. Аналізуючи результати кольпоскопічної картини з результатами

генотипування ВПЛ, було відмічено, що при аномальній кольпоскопічній картині 1 і 2 ступеня найчастіше виявлявся ВПЛ 16 генотипу.

За даними кольпоскопічного дослідження, в залежності від важкості ураження шийки матки у жінок різного репродуктивного віку, варто відмітити, що аномальна кольпоскопічна картина 1 ступеня (тонкий ацетобілий епітелій) достовірно частіше зустрічалася у пацієток із цитологічно верифікованим заключенням **LSIL**, тоді як аномальна кольпоскопічна картина 2 ступеня (грубий ацетобілий епітелій, який швидко проявляється) – в обстежуваних із цитологічним заключенням **HSIL** ( $p < 0,05$ ).

На III етапі після проведеного дослідження пацієткам I та II груп проведено лікування виявлених запальних процесів, отримано результати гістологічного та імуноцитохімічного дослідження, виконано хірургічне лікування ППШМ.

Після отримання результатів біопсії розроблено алгоритм лікування ППШМ різними методами у 300 жінок репродуктивного віку, вони склали V групу дослідження (178 жінок з LSIL і 122 інки з HSIL). В залежності від оперативного методу лікування шийки матки пацієтки V групи були розподілені на п'ять підгруп: VA ( $n=57$ ) – метод кріодеструкції, VB ( $n=39$ ) – діатермохірургічний метод, VB ( $n=84$ ) – радіохвильовий метод, VG ( $n=63$ ) – лазерний метод, VD ( $n=57$ ) – аргоноплазменний метод. Проаналізовані терміни реабілітації та ефективність різних застосованих методів лікування доброякісної патології шийки матки у досліджуваних групах.

Диференційовані методи лікування передракової патології шийки матки у жінок незалежно від віку, які планують вагітність (I та II група), показали ефективність наступних методів лікування: лазерної та аргоноплазменної терапії (при LSIL), які забезпечують швидкі темпи загоєння та є щадними в плані впливу на тканини шийки матки і можуть бути рекомендовані при плануванні вагітності; також радіохвильової терапії (при HSIL), яка є перспективним, високоефективним методом за рахунок достатньої глибини проникнення радіохвиль у тканини екзоцервіксу, відсутності рецидивів та ускладнень.

На IV та V етапах дослідження розроблена, впроваджена та доведена ефективність запропонованої прегравідарної підготовки у пацієток з пролікованою ППШМ різними методами в анамнезі. У пацієток V групи ( $n=300$ ) вагітність настала природнім шляхом тільки у 248 (82,7%) пацієток, вони склали VI групу, яка теж була розподілена на відповідні п'ять підгруп залежно від методу лікування шийки матки.

Удосконалений та впроваджений диференційований діагностичний та лікувальний комплекс у жінок різного репродуктивного віку з передраковою патологією шийки матки сприяв настанню вагітності природнім методом у 82,7% жінок. Достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) вагітність настала у жінок після лазерного лікування шийки матки (96,8%), діатермохірургії (84,6%), аргоноплазменної (84,2%) і радіохвильової (80,9%) терапії. Найменша кількість вагітностей (66,7%) спостерігалася після проведення кріотерапії.

Результати дослідження дозволили встановити нові аспекти патогенезу передракової патології шийки матки на основі аналізу взаємозв'язку між результатами анамнестичних, клінічних, цитологічних (LBD-рідинний цитологічний аналіз), молекулярно-біологічних (Digene-test, МАНК), гістологічних (punch-biopsy, excisional-biopsy), імуногістохімічних, інструментальних та мікробіологічних досліджень. Надано порівняльну оцінку різних методів хірургічного лікування та періоду відновлення при передраковій

патології шийки матки і розроблена методика диференційованого підходу щодо вибору методу лікування даної патології у жінок репродуктивного віку різних вікових груп. Впроваджений алгоритм діагностично-лікувальних заходів при передраковій патології шийки матки у жінок різного репродуктивного віку довів свою ефективність у відновленні в них репродуктивної функції.

**Ключові слова:** репродуктивне здоров'я, передракова патологія шийки матки, запальні процеси, вірус папіломи людини, мікробіоценоз піхви, запальні процеси, безпліддя, хірургічне лікування, невиношування вагітності, істміко-цервікальна недостатність, прегравідарна підготовка, плацентарна дисфункція.

## ABSTRACT

Zarichanska Kh. Reproductive health of women with precancerous cervical pathology. Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2026.

This dissertation is devoted to improving the effectiveness of reproductive function restoration and reducing the incidence of complications during pregnancy and childbirth in women of various reproductive ages with precancerous cervical pathology by establishing a differentiated approach to surgical treatment, improving and implementing a scientifically sound set of diagnostic and therapeutic measures for this pathology.

Methodologically, the study consisted of four stages.

In the first stage, to determine the prevalence of cervical precancerous lesions (CPL), a retrospective analysis was conducted of 450 outpatient records of nonpregnant women of various reproductive ages. Cervical precancerous pathology was detected in 45.0% of women aged 19–29 years and was predominantly represented by inflammatory processes of the cervix – 35.6%; in women aged 30–49 years – in 65.0% of cases, predominantly squamous intraepithelial lesions (64.1%) of the cervix. A clinical and statistical retrospective analysis of medical histories revealed that women with PPSHM were significantly more likely to experience abnormalities in the onset (11.0%), establishment (19.0%), and duration (9.0%) of menstrual function; an increased infection rate (up to 85.0%); concomitant somatic diseases (1.6 nosologies per patient); inflammatory diseases of the pelvic organs (36.0%), abnormal vaginal discharge (82.0%), hormone-dependent diseases (90.0%), medical abortions (36.0%), miscarriages (28.0%), and infertility (15.0%) in the medical history ( $p<0.05$ ).

In the second phase of the study, conducted at the Kyiv City Maternity Hospital No. 1, a prospective clinical and laboratory study was carried out on 750 women of reproductive age (mean age  $32.1\pm 5.5$  years) with PPSHM: Group I (main group,  $n=360$ ), aged 21 to 29 years; Group II (control group,  $n=390$ ), aged 30 to 49 years. The following tests were performed: PAP test using liquid-based cytology, comprehensive HPV DNA genotyping (28 types), testing for STIs using PCR, bacteriological and bacterioscopic examination, colposcopy, targeted biopsy, histological and immunohistochemical examination.

An analysis of reproductive function in women aged 19 to 29 (Group I) revealed that 29.1% had never been pregnant and 41.4% had never given birth; 14.2% had a history

of medical abortions, and 5.8% had a history of cesarean section; among women aged 30–49 (Group II): absence of pregnancy in 18.7% and childbirth in 34.9%, presence of induced abortions in 24.1%, childbirth in 65.1%, and cesarean section in 9.2%.

Risk factors for precancerous cervical lesions in women aged 19–29 (Group I) include sexual debut before age 16 (79.4%), having two or more sexual partners (92.3%), lack of barrier contraception (70.0%), sexually transmitted infections (31.9%) and disruption of the vaginal microbiome (86.9%); in women aged 30–49 years (Group II) – frequent change of sexual partners (92.1%), non-use of barrier methods of contraception (77.4%), chronic inflammation of the pelvic organs (36.9%), history of abortions (6.9%), chronic urogenital infections (79.1%), hormone-dependent diseases (55.5%), and extragenital pathology (2.2 cases per patient).

Modern clinical and laboratory diagnosis of precancerous cervical lesions in women aged 19–29 (Group I) revealed the presence of HPV genotypes 16, 31, 33, 51, and 56, with HPV genotype 16 being the most prevalent at 38.1%; In patients aged 30–49 years, HPV genotypes 16, 18, 31, 33, and 51 were most frequently detected, with HPV genotype 16 also being the most prevalent – 57.9%. The frequency of detection of high-risk HPV DNA and a single dominant HPV genotype (genotype 16) correlates with an increase in the severity of squamous intraepithelial neoplasia, regardless of the woman's age. Viral load, in combination with HPV genotyping, can be considered a marker of the severity of cervical squamous intraepithelial lesions, regardless of age. Changes in the structure of the vaginal microbiota, caused by a decrease in *Lactobacillus* spp.  $<10^4$  and an increase in *Mobiluncus* spp. and *Gardnerella vaginalis*, create ideal conditions for HPV penetration, replication, and persistence, which subsequently leads to the development of cervical intraepithelial neoplasia. When analyzing the results of the colposcopic findings alongside HPV genotyping results, it was noted that HPV genotype 16 was most frequently detected in cases of abnormal colposcopic findings of grades 1 and 2.

According to colposcopic findings, depending on the severity of cervical lesions in women of various reproductive ages, it is worth noting that a grade 1 abnormal colposcopic pattern (thin acetowhite epithelium) was significantly more common in patients with cytologically verified LSIL, whereas a grade 2 abnormal colposcopic pattern (coarse acetowhite epithelium that rapidly appears) was more common in those with a cytological diagnosis of HSIL ( $p < 0.05$ ).

Based on the results of histological examination, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) was confirmed in 456 women of various reproductive ages. Patients of young reproductive age (19–29 years) without cervical hypertrophy or deformation, with a positive Digene test (detection of high-risk HPV) and negative levels of the p16ink4 $\alpha$  tumor marker and the Ki-67 proliferation marker underwent cervical ablation. Women aged 19–29 years with cervical hypertrophy and deformity, a positive Digene test (detection of HPV-HPV), and the presence of the p16ink4 $\alpha$  tumor marker and the Ki-67 proliferation marker underwent excision. Patients aged 30–49 years with a histological diagnosis of CIN II and an atypical colposcopic picture, a positive Digene test, and a hypertrophied and deformed cervix underwent cervical conization, while those with a negative Digene test underwent excision. All patients with HPV-related CIN III (46 women) underwent cervical conization in an inpatient setting following consultation with an oncologist due to the high risk of cervical cancer.

In the third stage, following the initial examination, patients in Groups I and II underwent treatment for the identified inflammatory processes; results of histological and immunocytochemical examinations were obtained; and surgical treatment for PPSHM was performed.

After receiving the biopsy results, a treatment algorithm was developed for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) using various methods in 300 women of reproductive age; they constituted Group V of the study (178 women with LSIL and 122 women with HSIL). Depending on the surgical method used to treat the cervix, patients in Group V were divided into five subgroups: VA (n=57) – cryodestruction method, VB (n=39) – diathermocosurgical method, VB (n=84) – radiofrequency method, VI (n=63) – laser method, VI (n=57) – argon plasma method. The rehabilitation periods and the effectiveness of various treatment methods for benign cervical pathology in the study groups were analyzed.

Tailored treatment approaches for precancerous cervical lesions in women of any age who are planning a pregnancy (Groups I and II) have demonstrated the effectiveness of the following treatment methods: laser and argon plasma therapy (for LSIL), which ensure rapid healing and are gentle on cervical tissue and can be recommended when planning a pregnancy; as well as radiofrequency therapy (for HSIL), which is a promising, highly effective method due to the sufficient penetration depth of radio waves into the exocervical tissue, and the absence of recurrences and complications.

In phases IV and V of the study, the proposed pre-pregnancy preparation program was developed, implemented, and proven effective in patients with a history of treated primary infertility treated using various methods. Among patients in Group V (n=300), pregnancy occurred naturally in only 248 (82.7%) patients; they formed Group VI, which was also divided into five subgroups based on the method of cervical treatment.

The differentiated diagnostic and treatment protocol developed and implemented for women of various reproductive ages with precancerous cervical lesions facilitated natural conception in 82.7% of women. Pregnancy occurred significantly more often ( $p < 0.05$ ) in women following laser treatment of the cervix (96.8%), electro- (84.6%) and argon plasma (84.2%) therapy, and radiofrequency (80.9%) therapy. The lowest number of pregnancies (66.7%) was observed after cryotherapy.

The study results have revealed new aspects of the pathogenesis of precancerous cervical pathology based on an analysis of the relationship between the findings of anamnestic, clinical, cytological (LBD liquid-based cytology), molecular-biological (Digene test, MANK), histological (punch biopsy, excisional biopsy), immunohistochemical, instrumental, and microbiological studies. A comparative assessment of various surgical treatment methods and recovery periods for precancerous cervical pathology was provided, and a methodology for a differentiated approach to selecting a treatment method for this pathology in women of reproductive age across different age groups was developed. The implemented algorithm of diagnostic and therapeutic measures for precancerous cervical pathology in women of various reproductive ages has proven its effectiveness in restoring their reproductive function.

**Keywords:** reproductive health, precancerous cervical pathology, inflammatory processes, human papillomavirus, vaginal microbiota, inflammatory processes, infertility, surgical treatment, pregnancy loss, isthmic-cervical insufficiency, pre-pregnancy preparation, placental dysfunction.

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

ВПЛ – вірус папіломи людини  
ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза  
ПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом  
ЩН – істміко-цервікальна недостатність  
ЩХ – імуноцитохімія  
КГ – контрольна група  
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція  
ППШМ – передракова патологія шийки матки  
ПШМ – патологія шийки матки  
РШМ – рак шийки матки  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ШМ – шийка матки  
AGUS – атипія залозистого епітелію неясного значення  
ASCUS – атипія плоского епітелію неясного значення  
CIN – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія  
HSIL – плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня  
LSIL – плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня;  
NK – нормальні клітини-кілери