МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

НАСТРАДІНА НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 618.146-08

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУЮЧИХ ФОНОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

14.01.01 — акушерство і гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник
Зелінський Олександр Олексійович
д-р мед. наук, професор

Одеса — 2013

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 4
ВСТУП 5
РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ: «РЕЦИДИВУЮЧІ ТА ФОНОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ» 11
1.1. Анатомо-фізіологічні та морфологічні особливості шийки матки жінок репродуктивного віку 11
1.2. Сучасний стан проблеми етіопатогенезу та цитоморфології передпухлинних і пухлинних процесів шийки матки 19
1.3. Сучасний стан проблем етіології, патогенезу та цитоморфології передпухлинних і пухлинних процесів шийки матки у вагітних 37
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 47
2.1. Групи пацієнток і використовувані лікувальні заходи 47
2.2. Методи дослідження 48
РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК 59
РОЗДІЛ 4
РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДО ЛІКУВАННЯ 75
РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ 81
РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 97
ВИСНОВКИ 115
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 118

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ІПСШ — інфекції, що передаються статевим шляхом

ІЛ — інтерлейкін

ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція

РФЗШМ — рецидивуючі фонові захворювання шийки матки

УГІ — урогенітальна інфекція

ШМ — шийка матки

ЦК — цервікальний канал

ВСТУП

Актуальність теми

Сучасні широкомасштабні дослідження показали, що рецидивуючі фонові захворювання шийки матки (РФЗШМ) є сприяючими чинниками розвитку передракового процесу і раку шийки матки, які призводять до істотного зниження фертильності і інвалідизації хворих [81, 106]. Найбільш істотний вклад в рецидивування фонових процесів шийки матки надають поєднання вірусних і бактеріальних інфекцій, лікування яких недостатньо ефективно. Причиною повторного інфікування і редицивування генітальних інфекцій є порушення локальної протиінфекційної резистентності слизових оболонок піхви на тлі розвитку вторинного імунодефіциту [41, 59].

Своєчасна діагностика і адекватно проведене лікування дозволяють в більшості випадків активно попередити розвиток дисплазії шийки матки (ШМ) і можливого раку ШМ [85, 162]. Сучасні методи терапії фонових захворювань ШМ включають системне і місцеве лікування, направлене як на пригнічення патогенного агента, так і на відновлення локальних імунних процесів в слизових оболонках і індукцію реакцій імунітету на рівні організму [170, 173]. Великі перспективи відкриваються перед імунотерапією, яка дозволяє модулювати імунну відповідь, не лише стимулюючи, але і пригнічуючи небажані реакції.

В даний час, враховуючи накопичений досвід використання різних комбінацій і схем імунотропних препаратів,

представляється актуальним вирішення ряду клінічних завдань, зокрема, вироблення оптимальних схем застосування імунотерапії з урахуваннямстану системних і локальних імунних процесів, особливостей фонового захворювання ШМ і профілю супутніх захворювань, визначення ключових показників імунного статусу для контролю ефективності лікування, що проводиться, і запобігання ранньому рецидивуванню захворювання. Проте дослідження в даному науковому напрямку є поодинокими і не систематизованими.

Все це, безумовно, свідчить про актуальність вибраного наукового напрямку.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології № 2 Одеського національного медичного університету МОЗ України «Профілактика, діагностика і терапія синдрому уповільненого зростання і недостатності живлення плода при акушерській та гінекологічній патології» № держ. реєстрації 0106U010827.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування РФЗШМ на основі вивчення основних клініко-функціональних, біохімічних, імунологічних і мікробіологічних змін, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження:

1. Встановити чинники ризику преморбідного фону розвитку РФЗШМ.
2. Визначити основну клінічну симптоматику у пацієнток РФЗШМ.

3. Вивчити макроскопічні і кольпоскопічні особливості РФЗШМ.
4. Оцінити основні зміни місцевого імунітету і мікробіоценозу статевих шляхів у пацієнток РФЗШМ.
5. Представити ефективність ранніх і віддалених наслідків пропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у пацієнток РФЗШМ.

Об’єкт дослідження — РФЗШМ.

Предмет дослідження — морфо-функціональний стан ШМ, імунологічне і біохімічне обстеження слизу цервікального каналу (ЦК) і вагінального відокремлюваного, стан мікробіоценозу статевих шляхів.

Методи дослідження — клінічні, функціональні, морфологічні, мікробіологічні, біохімічні, імунологічні і статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вивчено основні чинники ризику преморбідного фону і клінічна симптоматика у пацієнток РФЗШМ. Показано роль початкових мікробіологічних, імунологічних, ендокринологічних і дисметаболічних порушень в ґенезі РФЗШМ. Встановлено взаємозв’язок між клінічними, мікробіологічними, морфологічними і функціональними змінами ШМ при розвитку її рецидивуючих фонових захворювань. Це дозволило розширити наявні дані про патогенез фонових і передракових захворювань ШМ, а також науково обґрунтувати необхідність удосконалення лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

Практичне значення одержаних результатів

Вивчено порівняльні аспекти клінічної симптоматики і макроскопічних змін РФЗШМ. Запропоновано методи контролю за функціональними змінами ШМ у жінок з даною патологією до і в динаміці лікування. Розроблено і упроваджено поетапний алгоритм лікувально-профілактичних і діагностичних заходів у пацієнток РФЗШМ, що дозволяє знизити частоту рецидивування після проведеного лікування.

Результати досліджень упроваджені в практику роботи лікувально-профілактичних установ м. Одеси і в навчальний процес кафедр акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2009 по 2011 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 120 жінок РФЗШМ, що отримували різні лікувально-профілактичні методики. Самостійно зроблено забір і підготовку біологічного матеріалу. Автором написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки, розроблені практичні рекомендації щодо зниження частоти рецидивування патології ШМ. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на науковій конференції — «Охорона репродуктивного здоров'я. Профілактика материнської та перинатальної захворюваності та

смертності», XIII з'їзді акушерів-гінекологів України (Одеса, 2011), на засіданнях асоціації акушерів-гінекологів Одеси та Одеської області (2009, 2010, 2011).

Публікації

По темі кандидатської дисертації опубліковано дев'ять наукових робіт, з яких п'ять — в наукових виданнях, затверджених ДАК МОН України, причому три роботи самостійні, чотири — тези доповідей, отримано два патенти на корисну модель.

РОЗДІЛ 1
РЕЦИДИВУЮЧІ ТА ФОНОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ
(огляд літератури)

1.1. Анатомо-фізіологічні та морфологічні особливості шийки матки жінок репродуктивного віку

Шийка матки (ШМ) разом з маткою утворюються шляхом злиття мюлерових каналів на 12–16-й тижні внутрішньоутробного розвитку. Виділяють дві анатомічні частини ШМ — піхвову і надпіхвову. Їхньою границею є лінія прикріплення зводів піхви. Піхвова частина ШМ покрита багатошаровим плоским епітелієм товщиною 150–200 мкм [8, 9, 36, 44, 164, 204]. Між м'язовим шаром і багатошаровим плоским епітелієм розташована строма, що складається з пухкої мережі еластичних і колагенових волокон, серед яких знаходяться фібробласти, лімфоцити, кровоносні та лімфатичні судини, нервові закінчення. Строма утворює на своїй поверхні сосочки, що проникають до шарів багатошарового плоского епітелію. У нижній поверхні епітелію ці ж стромальні елементи утворюють базальну мембрану, хід якої точно відтворює рельєф сосочків підепітеліальної тканини. За допомогою базальної мембрани здійснюється демаркація тканин і кровопостачання клітин багатошарового плоского епітелію [58, 59, 72, 73, 103].

Структура багатошарового плоского епітелію. У багатошаровому плоскому епітелії ендоцервіксу розрізняють чотири шари клітин: базальний, парабазальний, проміжний і поверхневий [18, 21, 33, 36, 37, 44, 48, 49, 51, 52, 55, 204].

I — базальний шар. Лежить на базальній мембрані та представлений одним рядом дрібних клітин з великим ядром. Ядро, що займає велику частину клітини, базофільне, багате хроматином. Клітинна мембрана містить специфічні білкові рецептори, що реагують на концентрацію естрогенів і гестагенів у крові.

II — парабазальний шар. Представлений 1-2 рядами великих клітин. Ядра — великі, цитоплазма різко базофільна, практично не містить глікогену. Парабазальні клітини характеризуються досить високою мітотичною активністю і забезпечують регенерацію багатошарового плоского епітелію, беруть участь у його диференціюванні та дозріванні.

III — проміжний шар. Складається з 6-12 рядів великих полігональних клітин з невеликим ядром. Цитоплазма багата глікогеном, у верхніх рядах починає з’являтися кератин.

IV — поверхневий шар. Добре визначається в проліферативній фазі менструального циклу. Складається з 12-18 рядів великих клітин, що розташовуються роздільно чи невеликими групами. Ядра — маленькі, пікнотичні, не містять хроматину. Ці клітини мітотично пасивні. Цитоплазма багата кератином. Поверхневі клітини переважають у мазках із ШМ у I фазу менструального циклу, максимальна їхня кількість спостерігається під час овуляції, у II фазі верхні ряди самостійно злущуються [18, 27, 44, 49, 52].

Ендоцервікс (слизова оболонка цервікального каналу) покритий однорядним циліндричним епітелієм. Слизова оболонка цервікального каналу являє собою щілини і поглиблення, що називають цервікальними залозами [44, 58, 59, 204, 226]. Деякі автори вважають, що на базальній мембрані під циліндричним епітелієм можуть розташовуватися резервні (стовбурові) клітини. У фізіологічних умовах менструального циклу резервні клітини забезпечують процес регенерації циліндричного епітелію під впливом гормональних зрушень [37, 50, 87, 199].

Основна функція циліндричного епітелію — секреторна [55, 107]. У нормі якість і фізико-хімічні властивості вироблюваного слизовою секрету залежать від фази менструального циклу. Секрет відіграє важливу роль у заплідненні й є бар'єром для інфекції [127, 151, 153, 197, 199].

В нормі багатошаровий плоский епітелій піхвової частини ШМ досягає зовнішнього маткового зіву і чітко відмежовується від циліндричного епітелію, що вистилає шийковий канал. Стик плоского і циліндричного епітелію зовнішнього зіву ШМ є зоною постійних регенеративних процесів. Проліферативний потенціал циліндричного епітелію перевищує швидкість проліферації багатошарового плоского епітелію. Тому у випадку ушкодження ШМ лінія стику, як правило, переміщається в каудальному напрямку, за межі зовнішнього зіву на поверхню піхвової частини ШМ [96, 104, 110, 193, 196].

Однією з основних функцій ШМ є бар'єрна. У цервікальному каналі розташований циліндричний епітелій — єдиний епітелій, що виробляє слиз, з якого формується слизова пробка. Цей епітелій простирається між порожниною матки і плоским

епітелієм піхвової частини шийки матки. При кольпоскопії, після проби з оцтовою кислотою він має типовий «виноградний» колір. Характер слизової пробки залежить від багатьох причин, зокрема, від функціональної повноцінності самого циліндричного епітелію, біоценозу піхви, анатомічних особливостей цервікального каналу, здатності його фізично утримати слиз у вигляді бар'єрного утворення на шляху в порожнину матки. Таким чином, порушення анатомічної і функціональної структури ШМ обумовлює зміни характеру слизової пробки, що призводить до виникнення запальних захворювань порожнини матки і, відповідно, підвищує ризик онкологічних трансформацій ендометрію [93, 144, 152, 227, 233].

У деяких випадках зміни конфігурації шийкового каналу з розвитком патологічних запальних чи рубцевих синехій можуть призводити до анатомічної обструкції нижніх провідних шляхів, що спричиняє репродуктивні проблеми. Фізико-хімічні властивості цервікальної слизової пробки відіграють значну роль у процесі проникнення сперматозоїдів у порожнину матки, їхньої здатності до запліднення [74, 80, 192, 193, 195].

Наступною основною функцією шийкового каналу матки є замикаюча, чи утримуюча. Істмічна недостатність досить широко освітлена в літературі, та в даний час, безперечно, доведена значна її роль у невиношуванні вагітності в різний термін гестації. Таким чином, ШМ виконує функції м'язового сфінктеру, що обумовлює процес утримання плідного яйця в порожнині матки.

Усе це дозволяє розглядати ШМ як анатомічне утворення складної анатомо-гістологічної будови, що виконує цілий ряд

специфічних функцій, які багато в чому визначають гомеостаз репродуктивної функції жінки.

Цитологічний метод дослідження базується на мікроскопічному вивченні клітин слизової оболонки шийки матки в нормі і при патології. Цей метод є неінвазивним, характеризується простотою отримання матеріалу, невисокою травматичністю. Особливо зростає його значення при проведенні профілактичних оглядів для виявлення дисплазій та початкових форм раку шийки матки [90, 104, 109, 138]. Зміни на клітинному рівні виникають раніше, ніж у досліджуваній тканині, що дає змогу лікарю-клініцисту при виявленні клітинної патології своєчасно планувати подальше комплексне обстеження хворої. Критерієм методу є морфологічна характеристика епітеліальних клітин: величина, форма клітини та ядра, співвідношення ядро — цитоплазма, характеристика цитоплазми, розміщення ядра, розподілення хроматину у ядрі [29, 100, 119].

Багатошаровий плоский епітелій піхвової поверхні шийки матки, як і слизової оболонки піхви, протягом менструального циклу під впливом гормонів підлягає циклічним змінам. Під впливом естрогенів спостерігається посилення проліферативних процесів, дозрівання клітин з накопиченням у них глікогену (проміжний шар) та кератину (поверхневий шар). Тривалість циклу дозрівання клітин плоского епітелію ектоцервікса (слизова оболонка піхвової поверхні шийки матки) складає біля чотирьох діб [50, 61, 98].

У багатошаровому плоскому епітелії ектоцервікса розрізняють чотири шари клітин: базальний, парабазальний, проміжний та поверхневий. Базальний шар розташований на

базальній мембрані і представлений базальними, чи гермінативними клітинами, розміщеними в один-два ряди. Клітини дрібні, еліпсовидної форми, діаметром 7-12 мкм. Ядра розташовані перпендикулярно до базальної мембрани, займають більшу частину клітини, базофільні з великою кількістю хроматину. Про активність клітинного росту свідчить наявність мітозів. Цитоплазма не містить глікогену, клітинна мембрана вміщує специфічні білкові рецептори, які реагують на концентрацію естрогенів та гестагенів у крові. Базальний шар є джерелом регенераторних процесів, і тому він називається камбіальним шаром. Нижня третина утворена клітинами з більшою кількістю цитоплазми, ніж в клітинах базального шару. Ці клітини називаються парабазальними. Парабазальний шар представлений 2-3 рядами більших за розмірами клітин. В них відбувається синтез ДНК та глікогену. Парабазальні клітини мають досить високу мітотичну активність і також забезпечують ріст, регенерацію багатошарового плоского епітелію, приймають участь у його диференціюванні та дозріванні. Верхня третина представлена проміжними клітинами. Вони мають більший обсяг цитоплазми, розмір ядра ідентичний розміру ядер парабазальних клітин. Між проміжними клітинами є міжклітинні з’єднання, тому вони розташовані шарами. Цитоплазма вміщує багато глікогену, концентрація якого залежить від ступеня естрогенії в організмі. Поверхневий шар добре виявляється у проліферативній фазі менструального циклу і складається з 12-18 рядів великих плоских клітин, які розташовані поодиноко або невеликими групами. Ядра цих клітин маленькі, пікнотичні, в них відсутній хроматин (мітотична інертність). Цитоплазма, навпаки, багата глікогеном та кератином. Поверхневий епітелій

шийки матки активно функціонує, поновлюючись кожні чотири-п’ять діб. Як відомо, клітинний ріст та диференціювання є гормонозалежними процесами [84].

Естрогени можуть викликати епітеліальну проліферацію та дозрівання клітин. Прогестерон пригнічує дозрівання клітин верхньої частини середнього шару епітелію і сприяє їх злущенню. Поверхневі клітини переважають в мазках із шийки матки в I фазу менструального циклу, максимальна їх кількість спостерігається в період овуляції, в II фазі поверхневі ряди самостійно відшаровуються. В період менопаузи виникають зміни в клітинах поверхневого шару багатошарового плоского епітелію. Епітелій потоншується, в цитоплазмі вміщується мало глікогену [25, 29].

Сполучна тканина, яка розташована під багатошаровим плоским епітелієм, складається з пухкої сітки колагенових та еластичних волокон, серед яких розташовані фібробласти, гістіоцити, лімфоцити, кровоносні та лімфатичні судини. Між сполучною тканиною та багатошаровим плоским епітелієм є базальна мембрана, яка здійснює демаркацію цих тканин [11, 100, 106].

Основна функція багатошарового плоского епітелію ектоцервіксу, як і будь-якого епітелію, розташованого на межі із зовнішнім середовищем, — захисна [57]. Ця його функція визначається наявністю кератину в клітинах, який забезпечує міцність слизової оболонки, а також глікогену (продукція кислоти в піхві, обумовлена метаболізмом глікогену за участю піхвових лактобактерій). Склад клітин багатошарового плоского епітелію ектоцервіксу в виділеннях в нормі відображає стан функції яєчників. Так, велика кількість поверхневих клітин

свідчить про високу естрогенну активність. Вони зустрічаються у фолікуліновій фазі менструального циклу, досягаючи максимуму в період овуляції і при гіперестрогенних станах. Домішок клітин проміжного шару зустрічається на початку фолікулінової фази і зростає в лютеїновій фазі циклу. Базальні клітини виявляються в нормі в період менопаузи і післяпологової аменореї. Поява їх в мазках у молодих жінок завжди пов'язана з наявністю ендокринних чи запальних порушень [29, 57, 68].

Ендоцервікс (слизова оболонка цервікального каналу) вкритий однорядним високим циліндричним епітелієм з базально розташованим ядром та дрібновакуолізованою цитоплазмою з краплинами секрету. Залози ендоцервікса відрізняються від справжніх залоз матки, бо мають неоднакову будову секретуючої та вивідної частин. Розвиток залоз носить індивідуальний характер, тому необхідно з обережністю оцінювати їх стан при постановці діагнозу залозистої гіперплазії у шийці матки. Розміри клітин, форма і морфологія циліндричного епітелію залежать від функціонального стану. Клітини можуть бути циліндричної форми і за зовнішнім виглядом нагадувати кубічний епітелій. Морфологія епітелію ендоцервіксу залежить також від площини, в якій продивляються клітини у цитологічному препараті. В горизонтальній площині вони мають вигляд циліндричного епітелію. На апікальному кінці клітин можуть бути відмічені збережені війки. Ядра округлої чи овальної форми. В залежності від кількості секрету цитоплазма може бути різного ступеню вакуолізації. У вертикальному положенні клітини цервікального каналу округлої форми з центрально розташованими ядрами.

Структура хроматину ніжна, дрібнозерниста, розподілення рівномірне, забарвлення слабке. Формування клітин нагадує бджолині соти. Клітини, які локалізуються по периферії комплексу, зберігають циліндричну форму [11, 30].

Відомо, що на базальній мембрані під циліндричним епітелієм можуть розташовуватися недиференційовані кубічні клітини і так звані субциліндричні (субепітеліальні), або камбіальні клітини. Ядра цих клітин округлої форми, відносно великих розмірів, з чіткими рівними контурами. Хроматин в них розподілено рівномірно і забарвлюється він дифузно. В фізіологічних умовах менструального циклу камбіальні клітини забезпечують процес регенерації циліндричного епітелію. Кількість камбіальних клітин не є сталою і залежить від ступеня їх зрілості. Унікальна властивість цих клітин — їх біпотентність, оскільки при певних умовах вони можуть диференціювати в бік призматичного або багатошарового плоского епітелію [42, 69].

Циклічні зміни в епітелії ендоцервікса виражені помірно. Слизовий секрет клітин ендоцервікального епітелію являє собою гель. Надмірна лужна секреція слизу спостерігається під час фолікулінової фази, особливо в передовулярний період. Секрет має важливе значення для запліднення і є бар’єром для інфекції [55, 93].

1.2. Сучасний стан проблеми етіопатогенезу та цитоморфології передпухлинних і пухлинних процесів шийки матки

Частка непухлинних процесів шийки матки серед гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку складає 10–15,7 % [21].

Під терміном «фонові процеси» об'єднуються різні за етіологією та морфологією захворювання, які самі по собі не є передраковими, але служать тлом, на якому можуть розвиватися дисплазія і РШМ.

Чільне місце серед таких захворювань займає ендоцервікоз (псевдоерозія шийки матки) — дисгормональна трансформація епітелію на обмеженій ділянці ектоцервікса. Його морфологічна суть полягає у загибелі багатошарового плоского епітелію із одночасним заміщенням циліндричним (цервікальним), що розвивається із резервних клітин [95].

Розрізняють стаціонарний, прогресуючий види псевдоерозії шийки матки та ендоцервікоз, що загоюється [136].

Слід зазначити, що під дією бактеріальних і гормональних факторів ділянки циліндричного епітелію піддаються плоскоклітинній метаплазії, а тому — в осередку псевдоерозії майже завжди присутній незрілий метапластичний багатошаровий плоский епітелій [16, 25, 42, 104, 126, 129].

Серед патологічних процесів шийки матки ендоцервікоз зустрічається з найбільшою частотою і діагностується в 38,5 % жінок, причому 67 % з них знаходяться в активному репродуктивному віці до 30 років [16, 108]. Серед жінок такого віку псевдоерозія шийки матки становить 10–15 % всіх захворювань [16].

Зважаючи на те, що серед процесів, на фоні яких розвиваються передракові захворювання та РШМ, чільне значення надається псевдоерозії із наступною дисплазією

епітелію в ділянках плоскоклітинної метаплазії [2, 13, 14, 23, 27, 129, 144], можна припустити, що у жінок з неоплазією своєчасно не діагностувались та адекватно не лікувались різні види ендоцервікозу [11, 134]. В зв'язку з цим рання діагностика і активне лікування псевдоерозії шийки матки є важливою ланкою в профілактиці злоякісних новоутворів у жінок. Такою ж важливою ланкою в системі профілактичних онкологічних заходів є і своєчасна діагностика інших фонових захворювань шийки матки, проте багато аспектів цієї проблеми залишаються дискутабельними.

Так, на відсутність єдиної думки щодо етіології та патогенезу патологічних процесів ектоцервікса вказує наявність чисельних класифікацій.

У гінекологічній практиці ще до даного часу поширеною залишається клініко-морфологічна класифікація, запропонована Я. В. Бохманом у 1976 р. [11], що передбачає розподіл захворювань шийки матки на :

а) фонові процеси:

псевдоерозія (ектопія);

ерозований ектропіон (псевдоерозія в поєднанні з рубцевою деформацією);

істинна ерозія;

лейкоплакія;

поліп;

б) дисплазія;

в) преінвазивний рак;

г) інвазивний рак.

Проте ця класифікація не полишена недоліків. Зокрема, при співставленні клінічних (огляд шийки матки в дзеркалах) і

морфологічних результатів дослідження автори не враховували даних кольпоскопії.

Такі недоліки відсутні у класифікації, запропонованої К. П. Ганіною і Є. В. Коханевич (1984 р.) [48], де виділено доброякісні патологічні процеси шийки матки, передракові стани, преклінічний і клінічний рак. До доброякісних захворювань віднесені ектопія призматичного епітелію (папілярна ерозія, простий ендоцервікоз, доброякісна зона трансформації); незавершена зона трансформації (залозиста ерозія, проліферуючий ендоцервікоз); завершена зона трансформації (фолікулярна ерозія, епідермізуючий ендоцервікоз), ектоцервіцит і ендоцервіцит, субепітеліальний ендометріоз і крововиливи, атрофія слизової, істинна ерозія на тлі доброякісних процесів, залозистий і епідермізований поліп, папілома.

Виділення в окрему групу преклінічного РШМ визначає ефективність лікувально-діагностичних заходів у даної групи хворих. Поряд з тим відсутність в основі класифікації клініко-етіологічного принципу не дозволяє вважати її довершеною [79].

На думку багатьох авторів, найбільш вдалою для практичного використання є клініко-ендоскопічно-морфологічна класифікація, запопонована І. Я. Яковлевою і Б. Г. Кукуте [199]. В її основі покладені клініко-морфологічні ознаки з врахуванням віку хворої і тенденції розвитку захворювання. В даній класифікації використаний аналіз патоморфологічних проявів і патоморфологічна термінологія. Зміни, що виникають в шийці матки, поділені на фонові, передракові і рак. До фонових процесів віднесено ендоцервікоз (псевдоерозії), поліпи, папіломи, прості лейкоплакії, ендометріоз, істинні ерозії,

цервіцити, ерозовані ектропіони, рубцеві деформації, до передракових змін — дисплазії різного ступеня, лейкоплакії з явищами атипії, еритроплакії, аденоматоз. Виділені преклінічні і клінічні форми РШМ.

За останнє десятиліття в світі накопичений великий фактичний матеріал щодо гістофізіології і патології шийки матки. Це відображено в Міжнародній номенклатурі хвороб, том VIII (Захворювання жіночої статевої системи, 1992), Міжнародній статистичній класифікації хвороб, X перегляд (1992) і в гістологічній класифікації пухлин жіночої статевої системи, 2-а редакція (1994). Найбільш широко різноманітна патологія шийки матки представлена в гістологічній класифікації пухлин, де наукова група (R. E. Scully, T. A. Bonfiglio, R. J. Kurman, S. G. Siilverberg, E. J. Vilkinson) при визначенні типу пухлинного процесу шийки матки враховувала його гістогенез. Диспластичні зміни різного ступеня важкості і преінвазивна карцинома шийки матки, у відношенні до яких в англомовній літературі широко використовується назва цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (cervical intraepithelial neoplasia — CIN), об'єднані під назвою плоскоклітинні інтраепітеліальні ураженння (squamous intraepithelial lesious — SIL). CIN I ст. важкості є синонімом слабкої дисплазії, CIN II ст. важкості — помірної, а CIN III ст. важкості використовується для позначення як важкої дисплазії, так і преінвазивної карциноми. Назва SIL запропонована Наіональним інститутом по вивченню раку США (Bethesda system, 1988; переглянута в 1991 р.). Ці ураження розділяють на низький (CIN I) і високий ступінь (CIN II і CIN III) [196, 234].

Поряд з тим що в гістологічній класифікації пухлин відображені різноманітні пухлинні процеси шийки матки, тут відсутні вказівки на запальні процеси, які добре представлені в Міжнародній номенклатурі хвороб і Міжнародній статистичній класифікації хвороб.

Особливої уваги заслуговує вживання терміну ерозія шийки матки. Як вказано в Міжнародній номенклатурі хвороб, ерозія шийки матки — це відторгнення епітелію в результаті запалення, хімічного впливу, діатермокоагуляції чи радіаційної терапії, причому відсутність покривного епітелію звичайно короткочасна, і тому така патологія спостерігається виключно рідко. В поясненні щодо використання даного терміну відмічено, що не слід його застосовувати до наявності високого циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки (ектопія). Це зумовлено тим, що «ерозія» означає роз'їдання, обмежену втрату покривного епітелію, і тому більшість дослідників притримуються думки, що термін ерозія повинен використовуватись лише при ураженні з істинною відсутністю покривного епітелію (попередня назва — істинна ерозія). Отже, згідно з даною класифікацією виділяють:

– ектопію слизової шийки матки;

– ерозію шийки матки.

Слід відмітити, що представлені класифікації взаємно доповнюють одна одну, бо перед науковими групами при їх розробці були поставлені різні завдання [39].

Не зважаючи на відсутність в Міжнародній номенклатурі хвороб (1992) терміну псевдоерозія, низка авторів пропонує залишити дану назву, так як вона найбільш точно відображає процес, що проходить в шийці матки.

В. Н. Прилепська і співавтори (1997) вважають, що термін «псевдоерозія» не втратив свого значення і в даний час, особливо в клінічному відношенні [147]. З їх точки зору, слід виділяти:

1. Вроджену псевдоерозію (ектопію), кольпоскопічна картина якої характеризується зміщенням границі циліндричного епітелію за межі зовнішнього зіву. Це відбувається ще в період внутрішньоутробного розвитку, і, як правило, зони трансформації не спостерігаються. В основі лежить порушення своєчасного розділення багатошарового плоского і одношарового циліндричного епітелію.

2. Набуту псевдоерозію (неускладнену, ускладнену).

Palle C. [278] запропонував класифікацію псевдоерозій, в якій вони поділяються за видами (вроджена і набута), типами (проліферуючі, стаціонарні псевдоерозії та псевдоерозії, що загоюються) та формами (ускладнені, неускладнені).

Кольпоскопічна картина при цьому характеризується наявністю ектопії із зоною трансформації. При ускладненій формі спостерігається поєднання її з запальним процесом матки і вагіни тої чи іншої етіології.

Дуже важливе місце серед етіологічних чинників виникнення і розвитку фонових процесів та передракових захворювань шийки матки, безсумнівно, займає інфекційний чинник. Результати останніх епідеміологічних досліджень показують, що зростання частоти фонової патології у жінок репродуктивного віку знаходиться в кореляційному зв’язку з ростом захворювань, що передаються статевим шляхом [44, 139, 140, 143].

Не викликає сумніву той факт, що псевдоерозія — це місце персистенції мікрофлори, яка підтримує запальний процес [40,

47, 76, 110, 130, 139]. Відомо, що ендоцервікоз поєднується з генітальною інфекцією в 29,9–89,9 % випадків [140].

Дисплазії епітелію шийки матки є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем світового масштабу. На думку більшості авторів [125, 126, 131, 144, 145, 151, 181, 206], дисплазії — це майже обов'язковий етап малігнізації епітелію шийки матки. Дисплазії відносять до передракових процесів, оскільки при цій патології спостерігається гіперплазія, проліферація, порушення диференціювання, дозрівання та відторгнення епітелію шийки матки (ЕШМ) [20, 26, 28, 41, 97, 128, 143, 175, 179]. Питома вага передпухлинних процесів ЕШМ серед гінекологічної патології становить від 4 % до 15 % [94, 133, 172]. Зараз не можна однозначно вирішити питання етіології і патогенезу дисплазій, так як виникнення і розвиток патологічних процесів на піхвовій частині шийки матки є складним і тривалим процесом [94, 133, 134].

Гістологічно дисплазія характеризується інтенсивною проліферацією атипових клітин із порушенням звичайного розташування шарів ЕШМ. Із збільшенням ступеня дисплазії до патологічного процесу залучається все більша кількість шарів з безладним розташуванням поліморфних клітин, порушення стратифікації та вертикальної анізоморфності поверхневого та проміжного шарів. Слід зазначити, що дисплазія — це атипія епітелію ШМ із порушенням впорядкованої шарової структури, але без залучення до процесу поверхневого шару та строми [140, 220, 254].

Дисплазії утворюються переважно на тлі доброякісних, фонових станів ЕШМ, «факультативного передраку». Останні складають майже 80 % патології шийки матки [97, 181].

Причинами виникнення фонових, доброякісних патологічних процесів є пологова або пов'язана з абортом травма (розрив або виворот шийки матки), інфікування, рідше — гормональні розлади.

До доброякісних патологічних змін належать ектопія призматичного епітелію, доброякісна зона трансформації, екзо- та ендоцервіцит, справжня ерозія і грануляційна тканина, субепітеліальний ендометріоз, крововиливи, телеангіоектазії, залозисті й епідермізовані поліпи. У жінок з ектопією призматичного епітелію цитологічне дослідження підтвердило, що серед клітин сквамозного епітелію переважають групи призматичних клітин з базально розміщеними овальними ядрами. Зона перетворення призматичного епітелію в сквамозний шляхом метаплазії цитологічно характеризується ступенем метаплазії: від поодиноких до великої кількості окремо розміщених метаплазованих клітин [97, 173, 183, 241]. Запальні процеси ектоцервіксу зумовлюють в ЕШМ збільшення ядер, гіперхроматоз, дистрофічні зміни, койлоцитарну атипію, некробіотичні зміни, спостерігаються клітини з різко вакуолізованою цитоплазмою та зруйнованим хроматином [169, 128, 129]. При справжній ерозії в цитограмі визначаються ЕШМ всіх шарів, особливо базальних-парабазальних, а також групи призматичних і резервних клітин, еритроцити [43, 129, 170, 175]. Наведені цитологічні зміни можуть виявлятись на фоні доброякісних поліпів [21, 101, 102, 268]. При субепітеліальному ендометріозі в цитологічному препараті визначається велика кількість еритроцитів і сосочкоподібних клітин, фрагментів дрібних залозистих клітин ендометріального походження.

Перехід доброякісних процесів в передракові спостерігається при несвоєчасному або неадекватному їх лікуванні.

Таким чином, причиною виникнення передпухлинної патології ЕШМ можуть бути місцеві запальні процеси [18, 19, 23, 24, 25, 27, 38, 184, 298]. Морфологічною основою передпухлинних станів можуть бути і, найбільш ймовірно є, ектопії циліндричного епітелію, зони перетворення, ектропіони, екзо- та ендоцервіцит, наявність залозистого та епідермізованого поліпа, виникнення папіломи [26, 28, 70, 71, 85, 136, 141, 219].

Якщо простежити історію питання етіології передпухлинних процесів, то певний час однією з головних концепцій виникнення захворювань ЕШМ була запальна теорія, відповідно до якої альтерація і патологічна проліферація відігравали основну роль в розвитку патології ШМ [134]. Велике значення приділяється інфекційним чинникам, серед яких ДНК-віруси, вірус простого герпесу, хламідії, трихомонади, гонококи тощо [56, 64, 68, 81, 97, 122, 126, 156, 169, 239]. Визнано роль деяких видів мікрофлори та вірусів в розвитку ДШМ. Так, Г. О. Вакуленко [29] вказує на провідну роль трихомоніазу, а О. В. Палійчук [136] у своїй роботі підтвердила той факт, що персистентна інфекція підвищує ризик виникнення важких форм дисплазії: якщо клітини з CIN I та II уражені хламідіями і в подальшому зберігають можливість поділу, то виникає CIN III, потім з’являється клон малігнізованих клітин і розвивається рак шийки матки. З. М. Дубоссарская [74] стверджує, що тривале, хронічне запалення індукує проліферацію епітелію і викликає вузловату гіперплазію, що є факультативним передпухлинним процесом. Вагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз,

дисбактеріоз піхви та трихомоніаз — найбільш розповсюдженні захворювання жінок, після яких найчастіше цитологічно підтверджують дисплазію шийки матки [144]. Повідомляється про онкогенний потенціал вірусу простого герпесу, полібактеріальної мікробної флори, трихомоніазу тощо [7, 22, 35]. Частота цих захворювань серед різних категорій населення складає від 15 до 87 % [86, 139, 153]. У жінок, які звертаються із скаргами на тривалі виділення із піхви, ці захворювання діагностуються приблизно у 95 % випадків [92].

Відома теорія гормонального генезу захворювань ЕШМ. До цієї теорії відносять пошкодження рецепторного апарату шийки матки, що призводить до порушення реалізації гормонального впливу на ектоцервікс [10]. Є дослідження, в яких доведено, що патологічні процеси ЕШМ спричинені гормональним дисбалансом, а саме — гіперестрогенією в організмі [43, 66, 80, 90, 97]. Є дослідження, що гіперестрогенемія сприяє розвитку РШМ, а прогестини блокують фазу ініціації пухлини [171]. Добре відома роль естрогенів у розвитку неопластичних процесів у так званих естроген-чутливих тканинах. До таких відносять тканини молочної залози, ендометрію та шийки матки. Естрадіол має високу спорідненість з естрогеновими рецепторами і суттєво впливає на метаболічну та проліферативну активність клітин [107]. Визначена залежність проліферативних процесів ЕШМ від абсолютної або відносної гіперестрогенії, коли створюються умови для тривалої стимуляції клітин і інтенсивної проліферації в ШМ, що підвищує ймовірність виникнення клітин патологічної будови [97]. Зважаючи на імунні порушення, цей процес може фіксуватись і довго тривати.

На основі достовірних даних доводиться імунна теорія передпухлинних процесів [144, 145]. Все вище сказане стосовно етіології демонструє досить широкі дослідження в цій галузі онкогінекології, але отримані результати і висновки для розуміння суті питання недостатні [133]. До факторів ризику цієї патології відносять ранній початок статевого життя, спадкові особливості генезу передпухлинних процесів, порушення трофіки й обмінних процесів в ЕШМ, сполучних тканин і зміни мікроциркуляції в шийці матки [81].

Вид епітеліальної дисплазії залежить від характеру росту ЕШМ і сполучної тканини, функціональних і органічних змін судин і/або залоз ЕШМ. До передпухлинних процесів ЕШМ відносять просту лейкоплакію, поля дисплазії, папілярну зону дисплазії, передпухлинну зону трансформації, конділоми і передракові поліпи [43, 97]. При гістологічному дослідженні слід пам’ятати, що в одній і тій самій ШМ можуть мати місце різні ступені дисплазії Ca in situ, а тому для диференційної діагностики важливе значення має площа досліджуваного об’єкта [165, 188, 197].

У діагностиці різних патологічних процесів шийки матки донедавна рекомендувалося застосовувати різні методи дослідження: цитологічний, кольпоскопічний, гістологічний. Різні автори віддають перевагу тому чи іншому методу [20, 43, 97, 129, 144, 170, 174, 188, 220, 252, 290].

Для виявлення фонових, передпухлинних і пухлинних процесів шийки матки широко застосовується як найбільш доступний, відносно дешевий і значимий цитологічний метод, який дав високі результати діагностики, що доведено роботами численних вітчизняних і зарубіжних авторів [43, 95, 161, 255].

Ретельне, акуратне проведення цервікальної цитології є незаперечним успіхом скринінгових програм [255, 274].

Так, проста лейкоплакія цитологічно характеризується багаточисельністю без'ядерних, лускатих, оксифільно забарвлених поверхневих клітин, а також базальних і парабазальних клітин з ознаками порушення дозрівання і поліморфізму клітин [12, 211, 257]. В результаті цитологічного дослідження матеріалу із вогнища полів дисплазії багатошарового епітелію виявляються пласти ЕШМ переважно проміжних шарів з дискаріозом, ядра поліморфні з зернистим хроматином на фоні базофільної цитоплазми [165]. Поля дисплазії метаплазованого епітелію свідчать про масивне заміщення призматичного епітелію метаплазованим з активною проліферацією останнього, часто з койлоцитарною атипією [40, 45, 95]. На великому матеріалі доводиться, що поля дисплазії із метаплазованого епітелію в прогностичному плані менш небезпечні, ніж поля дисплазії із багатошарового плоского епітелію. Цитологічна картина при папілярній зоні дисплазії з багатошарового або метапластичного епітелію подібна до відповідного типу полів дисплазії [40, 165, 177, 190, 193]. З папілярної зони дисплазії частіше розвивається малодиференційований або плоскоклітинний рак з ендофітним ростом [88]. У вогнищах передпухлинної зони трансформації переважно виявляється гіперплазія і дисплазія метаплазованого епітелію, що доводиться цитологічно [128, 150, 151, 170]. З передпухлинної зони ймовірно розвивається аденокарцинома [4, 283, 288].

Широкомасштабні дослідження проблеми РШМ свідчать про різноманітність епідеміологічних, етіологічних та

патогенетичних даних цієї патології [22, 43, 50, 61, 178, 288]. РШМ є провідним в структурі жіночої онкологічної захворюваності та смертності у країнах Азії, Африки і Латинської Америки, а також важливою медичною і соціальною проблемою у всіх економічно розвинутих країнах світу. РШМ займає друге місце в світі після раку молочної залози за розповсюдженістю серед усіх злоякісних новоутворень у жінок.

Порівняльне вивчення онкологічної захворюваності свідчить, що в 70-х роках РШМ посідав друге місце серед злоякісних новоутворень у жінок. В 80-х роках ця патологія була на третьому місці і складала 12,5 і 10,9 на 100 000 жіночого населення України і м. Києві відповідно. За звітом МОЗ України, зробленим у 1996 році, РШМ діагностувався у кожної п’ятої жінки із злоякісними новоутвореннями [61]. При цьому в репродуктивному періоді частота раку складає від 3,1 до 3,5 % (для порівняння дисплазії ЕШМ спостерігаються у 18–20 %) [36, 50, 103, 254, 275]. Ряд авторів на фоні зменшення кількості клінічного і/або запущеного РШМ відмічають стійку тенденцію до збільшеня питомої ваги внутрішньоепітеліального та мікроінвазивного РШМ. Насамперед, така тенденція відмічається у молодих жінок [16, 84, 140, 149, 205, 211, 277, 251], а характерною рисою даної онкопатології є короткий латентний період, який, за даними ряду авторів, продовжується менше 12 місяців [61, 206]. Так, автори Уельського медичного коледжу (Великобританія) завдяки використанню цервікальної екрануючої програми для жінок у віці 20-24 років рекомендують запрошувати на подібне обстеження жінок, починаючи з 20 років. Після проведення даної екрануючої програми захворювання на цервікальний рак зменшилось на 58 % у жінок

віком 20–24 роки і на 45 % у жінок віком 25–29 років. Понад 40 % хворих на інвазивний РШМ помирають від прогресування захворювання протягом перших 5 років з моменту діагностики [216].

Незважаючи на те, що ряд зарубіжних авторів, не торкаючись ефективності скринінгових програм по виявленню та запобіганню РШМ, вважають, що епідеміологічні дані можуть бути спотворені рядом факторів, серед яких відмічають соціальні, медичні проблеми, коли при пізніх стадіях РШМ він може бути діагностований, як рак матки або навпаки тощо [183, 186, 249]. До речі, це стосується не тільки країн, що розвиваються, а й розвинених.

Специфічна етіологія РШМ невідома. Багаточисельні дослідження морфологів, онкологів, гінекологів вказують на поліетіологічність патологічних процесів ЕШМ [79, 134, 136]. Цервікальний рак — комплексна та мультифакторіальна хвороба, розвитку якої сприяє паління жінок [299]. Серед широкого кола ендогенних та екзогенних чинників виявлено і доведено, що до факторів ризику розвитку РШМ відносяться ДНК-вмісні віруси [85, 249, 251].

Вірус папіломи людини (HPV) — це інфекція, яку називають у 2006 році автори B.A. Weaver та J.T. Cox однією із основних причин виникнення цервікального раку. На сьогодні відомі типи специфічних послідовних ДНК вірусу папіломи людини (типи 6, 11, 16, 18, 30–35, 39, 41, 50–52 і 58), які мають онкогенні властивості [230]. За численними даними літератури, питання стосовно папіломавірусної інфекції заслуговує особливої уваги, оскільки наявність вірусного чинника відносить хворих до групи підвищеного ризику в розвитку раку шийки матки та у 50–84 %

випадків папіломавірусна інфекція та рак співіснують [39, 107, 130, 133, 134, 208, 267, 268]. Болгарськими дослідниками [223] виділений ген пухлина-супресор p16ink4a як ключовий регулятор циклу клітини. Неопластичний цервікальний епітелій (сквамозний та циліндричний) інтенсивно виділяє циклін-залежний інгібітор кінази p16ink4a. I. Vasilev із співавторами довели, що експрессія p16ink4a сквамозними цервікальними раковими клітинами індукується HPV, і епітелій, який відноситься до пухлин CINII та CINIII, інтенсивно виділяє p16ink4a. Таким чином, виділення цього гену може використовуватись в якості маркера для точного визначення ракових уражень в ШМ — такий висновок роблять вчені.

Іншими дослідниками [216] при вивченні генетичного статусу цикліну А1 при HPV — супутньому цервікальному раку доведено, що циклін А1 виступає потенціальним маркером пухлини для ранньої діагностики цервікального раку, який розповсюджується. Слід відмітити, що постійне виявлення в організмі жінок хронічного HPV 16 інфікування, яке супроводжується підвищенням індексу абсорбції, викликаного збільшенням рівня в крові антивірусних антитіл, — це знакове попередження, що вчасно передує гістологічному прояву канцерогенезу [301].

Виділяють преклінічні (преінвазивний і мікроінвазивний рак) та клінічні форми РШМ [180]. В цитограмі при преклінічних формах РШМ визначається атипія клітин, до речі, спектр клітинних змін досить широкий [65, 95, 173, 177, 197, 237]. Визначається поліморфізм забарвлення і будови внутрішньоядерного хроматину, чітко визначаються ядерця, зустрічаються мітуючі клітини [95, 131, 168, 210, 218]. До

преінвазивного та початковоінвазивного раку відносять проліферуючу лейкоплакію, поля атипічного епітелію, папілярну зону атипічного епітелію та зону атипічних судин [12, 240]. Цитологічно плоскоклітинний зроговілий рак характеризується виразним анізоцитозом і клітинним поліморфізмом. Клітини округлі, булаво- та веретеноподібні, спостерігається гіперхромазія та анізонуклеоз [95, 172, 197, 252].

Стандартом діагностики передпухлинних і пухлинних процесів ЕШМ є гістологічне дослідження [95, 167, 237]. Встановлення преклінічного раку ШМ цитологічним методом діагностики вимагає певних співставлень клінічних та патоморфологічних уявлень стосовно фізіологічних станів та патологічних процесів, які спостерігаються в ШМ. Це не зменшує ефективності методу цитологічного дослідження, але вказує на необхідність подальшого вивчення проблеми діагностики патологічних процесів шийки матки, особливо при вагітності, пошук достовірних методів діагностики в тому числі цитологічних [125, 239]. Особливо потрібно відмітити роботи, спрямовані на вирішення цієї проблеми в галузях: генетики, цитохімії, морфометрії, цитогенетики та ультраструктурного вивчення [4, 19, 26, 250, 271, 278].

Багато з авторів вважають, що для боротьби з раком шийки матки необхідно провести цитологічний скринінг всіх, в тому числі вагітних жінок, так як ексфоліативна цитологія є високочутливим і дешевим методом ранньої діагностики раку і його попередника — дисплазії [4, 101, 217, 297, 302]. Отримані дані та досвід проведення скринінгу показали, що якість мазків і правильність цитологічного діагнозу має більше значення для зниження захворювання РШМ, аніж збільшення частоти

скринінга або початку скринінга у більш ранньому віці. Відомо, що міра достовірності цитологічного методу підвищується при морфометричних дослідженнях, а саме — при вимірюванні площі і периметру ядра і цитоплазми епітеліальних клітин, щільність ядра і цитоплазми [88, 95, 102, 188]. Такий підхід до оцінки цитологічних препаратів сприяє більш чіткій класифікації ранніх процесів озлоякіснення епітелію шийки матки. Використання отриманих даних при автоматизованому вивченні клітин шийки матки дозволяє більш надійно встановити діагноз [209].

Роботами вчених Національного інституту раку Америки (штат Меріленд) доведено, що встановлення CIN-ВС свідчить про більш суттєвий ризик розвитку CINII і CINIII, аніж виявлення атипових залозистих клітин непевного значення. Таким чином, терміново проведена кольпоскопія може скерувати правильно лікування молодих жінок у разі виявлення CIN, в той час як для жінок більш старшого віку необхідно додати HPV-тестування [280].

Завдяки сучасним досягненням цитогенетики зростає значення цих досліджень у вивченні передраку і раку ШМ [2, 40, 45, 131, 171]. Група дослідників з Нідерландів [225] при вивченні людського антигена лейкоцита (HLA) зробили висновок, що втрата у хромосомі 6p21.3 гена може свідчити про наявність цервікального раку. HLA клас 1 аберації зустрічається досить рано і часто при цервікальному канцерогенезі. Такий висновок вчених дозволяє виявити предракові цервікальні інтраепітеліальні ураження та виділити хворих для контролю імунного стану, щоб завадити прогресуванню раку, який може розповсюджуватись.

В останні 20 років велика увага приділяється вивченню гормонального впливу на індукцію і розвиток пухлин у жінок, зокрема, впливу гормональної терапії під час вагітності, в дітородний і менопаузальний періоди. Результати досліджень свідчать про збільшення ризику розвитку раку шийки матки [1, 66, 91, 195], в іншому випадку вказують на регрес процесу [37, 157, 158]. Широко використовуються додаткові досить інформативні сучасні методи обстеження, такі як радіоімунологічні методи визначення гонадотропних і статевих гормонів. Це дозволяє успішно встановлювати правильний діагноз і, що особливо важливо, — визначити об'єктивно обґрунтовану тактику лікування хворих [66, 119]. До таких методів слід віднести і метод кольпоцитологічних досліджень [1, 10, 137]. Широке впровадження кольпоцитології в практику пояснюється тим, що доведено корелятивну залежність між цитогормональним дослідженням і кількісним визначенням жіночих гормонів, а також вплив гормонотерапії на характер клітинної реакції у вогнищах дисплазії [155, 157].

У деяких роботах описані характеристики сприятливих кольпоцитологічних типів при вагітності. До них відносять лютеальний, навікулярний, цитолітичний. До несприятливих естрогенних кольпоцитологічних типів відносять прекорніфікаційний і корніфікаційний типи, запальний і змішаний [56].

Однак в літературі немає даних про виділення характерних кольпоцитологічних типів у вагітних з фоновими, передпухлинними і пухлинними процесами шийки матки, в зв'язку з чим мають місце труднощі в оцінці гормонального статусу у вагітних жінок з даною патологією [77, 304].

1.3. Сучасний стан проблем етіології, патогенезу та цитоморфології передпухлинних і пухлинних процесів шийки матки у вагітних

Передпухлинні і пухлинні стани в поєднанні з вагітністю є важливою, багатоплановою актуальною проблемою сучасної медицини. При розгляданні з основних позицій етіології і патогенезу передпухлинних і пухлинних процесів ШМ взагалі і, зокрема, у вагітних суттєвих відмінностей не виявлено [31, 32, 47, 192]. Тобто ми вважаємо вищенаведені аспекти цієї патології правомірними для вагітних, але помилково розглядати патологічні процеси ЕШМ на фоні вагітності без урахування певних особливостей ЕШМ при вагітності.

За даними різних авторів, при патології шийки матки підвищується частота неплідності, спонтанних викиднів, передчасних пологів, інфікування плода та інших ускладнень в пологах та післяпологовому періоді. Це пов’язано з тим, що патологічні зміни епітелію шийки матки призводять до порушення одного з фізіологічних бар’єрів, які забезпечують інфекційну резистентність [126].

Ріст захворюванності РШМ у жінок репродуктивного віку пов’язаний із збільшенням розповсюдженості папіломавірусної інфекції. Відомо, що інфікованість HPV збільшує ризик розвитку дисплазії у 10 разів. За даними A. Schneider [208] з співавторами та В. Н. Прилепської з співавторами [79], ВПЛ за допомогою лабораторних методів виявляється у вагітних у 10 разів частіше і проявляється клінічно у 2,3 разу частіше, ніж у

невагітних. Крім того, із збільшенням строку вагітності частота інфікування HPV збільшується [125].

Підвищена чутливість ЕШМ до ВПЛ під час вагітності пов'язана із підвищенням чутливості епітеліальних клітин, а також із гормональною перебудовою [246] — збільшеним впливом естрогенів і прогестерону, які підвищують експресію ВПЛ 16 типу в епітелії. Крім того, така чутливість ЕШМ пов'язана із зміною імунітету, високою частотою активації герпетичної та цитомегаловірусної інфекцій, які є кофакторами розвитку неоплазії [125].

В літературі існують різноманітні припущення та наукові спостереження про зміни ЕШМ під час вагітності: потовщується епітеліальний шар, спостерігаються гіпер- і паракератоз, проліферація парабазальних і резервних клітин; нерідко можна бачити чисельні мітози та збільшення диспластичних змін епітелію [181]. Присутність папіломавірусної інфекції цитологічно характеризується койлоцитозом, дво- або багатоядерністю, ядерним поліморфізмом та атипією. Часто цей вид інфекції може поєднуватись з вагітністю [31, 37, 71, 141, 204, 231, 215].

Доброякісні, фонові, передпухлинні і пухлинні процеси ЕШМ у вагітних мають певні цитологічні особливості. Ці особливості потребують розв'язання низки проблем. Так, незважаючи на деякі успіхи в діагностиці і лікуванні дисплазій ЕШМ, чисельні проблеми стосовно поєднання дисплазій із вагітністю залишаються недостатньо вивченими [42, 43, 145]. Особливо важливо підкреслити необхідність виявлення фонових (доброякісних) і патологічних процесів шийки матки і прогнозу

їх розвитку, статики або регресу вогнищ патологічного процесу ЕШМ в поєднанні з вагітністю [37].

Залишається маловивченим питання про вплив доброякісних і передракових процесів шийки матки на характер перебігу вагітності. У літературі є повідомлення про відсутність впливу даної патології і способів її лікування на генеративну функцію [51], хоча є вказівки на розвиток ускладнень, які обумовлюють неплідність, невиношування вагітності [13, 24, 212].

Про поєднання дисплазії ЕШМ і вагітності існують суперечливі думки. Деякі автори вважають, що при вагітності частота дисплазій дещо збільшується (1,2–3,5 %), і в 70 % випадків вона складає легкий і помірний ступінь дисплазії [66, 194], хоча інші дослідники вважають, що частота дисплазій однакова як при вагітності, так і без неї [199, 275].

Вчені J. C. Boulanger та B. Camier повідомляють у своїй роботі [213] про частоту наявності легкого та помірного ступенів дисплазії ШМ у вагітних, які складають від 1,6 до 2,2 % у 2-му триместрі вагітності.

Середній вік вагітних хворих на дисплазію епітелію шийки матки становить в середньому 24–26 років [29, 194, 251]. Я. В. Бохман (2002) при поглибленому цілеспрямованому обстеженні вагітних відзначив, що частота виявлення дисплазій і раку є більш високою, а діагностування запущених форм раку в більш пізніх термінах вагітності пояснюється діагностичними помилками [22]. Вірогідні причини частоти виявлення дисплазій і раку серед вагітних деякі автори вбачають у хибнонегативних результатах дослідження, а також у зміні характеру пухлинного росту на фоні вагітності [163, 247]. E. Smith з співавторами [303] доведено, що вагітність призводить не лише до атипії

епітелію, як вважають І. А. Яковлева з співавторами [198], але, навпаки, сприяє зупиненню розвитку патологічних змін шийки матки. Особлива важливість питання діагностики патологічних станів підтверджується частотою патології шийки матки у жінок репродуктивного віку, яка, за даними літератури, складає від 10 до 15,7 % [17, 43, 49, 65, 84, 200, 238].

Безсумнівно, гістологічне дослідження є основоположним у підтвердженні діагнозу. Однак, потрібно зазначити, що при вагітності біопсія може призвести до загрози переривання і до переривання вагітності. У багатьох роботах розглянуто різні методи діагностики дисплазії епітелію шийки матки при вагітності, серед яких гістологічні, цитологічні, мікрокольпоскопічні, кольпоскопічні, генетичні, кольпоцитологічні [95, 222, 248, 293]. Багато з авторів схиляються до думки, що найбільше діагностичне значення має кольпоскопія, комбінована з цитологічним дослідженням, що дозволяє уникнути біопсії та ексцизії ШМ, оскільки хірургічні втручання супроводжуються важкими ускладненнями, такими як інфекція, кровотеча або аборт [128, 264]. На користь ефективності цитологічного методу вказують проведені дослідження і порівняльна оцінка результатів цитології, кольпоскопії і гістології при дисплазіях епітелію шийки матки у вагітних [105, 226]. Автори вказують, що при наявності цитологічних ознак дисплазії, кольпоскопічні аспекти даної патології виявлені лише в 60 %; при цьому в основному мають місце хибно підозрілі на рак висновки [224].

При порівнянні результатів цитологічного і гістологічного досліджень в 90 % випадків спостерігається повний збіг результатів; це підтверджує правомірність цитологічного методу

дослідження [143, 174, 175, 273]. Автор зробив висновок, що повторні сумнівні результати цитологічного дослідження є абсолютним показанням для гістологічного контролю [4]. Плоский епітелій, що вистилає шийку матки, зазнає змін, які мають особливу роль у виявленні дисплазії і раку у вагітних. Це дозволяє здійснювати цитологічний скринінг, який є провідним методом, інформативним і, головне, нешкідливим [88, 151, 170, 280, 281, 306]. За даними різних авторів, частота виявлення патологічних процесів шийки матки при вагітності є майже такою ж, як і у невагітних, що ще раз доводить необхідність цитологічного скринінгу та інших методів діагностики у вагітних [43]. Зарубіжні та вітчизняні автори звертають увагу на необхідність обов'язкового кольпоскопічного огляду всіх вагітних з аномальними цитологічними результатами [158, 159]. Дослідники вказують, що кольпоскопію під час вагітності необхідно проводити в групах жінок з дисплазією ЕШМ в анамнезі, з уперше виявленими під час цієї вагітності CIN, вагітних з ВІЛ-інфекцією (є дані, що у ВІЛ-інфікованих пацієнток дисплазія епітелію шийки матки під час вагітності прогресує швидше, ніж у неінфікованих) [284, 289, 302].

У випадку діагностики РШМ, який поєднаний із вагітністю, немає єдиної теорії щодо етіології, патогенезу і прогнозу дисплазій [1, 77], тому рак шийки матки на фоні вагітності є ще більш значущою проблемою [32]. Насамперед, у ймовірнісному плані, цілком можливо виникнення РШМ під час вагітності і, навпаки, вагітність може виникнути на фоні вже існуючих преклінічних або клінічних форм раку ШМ. Ці два стани мають надзвичайно важливе медико-соціальне значення [31, 43, 44, 89], але залишаються маловивченими. На цю думку наштовхують

результати вивчення РШМ на фоні вагітності і, навпаки: при існуючій вагітності розвиток дисплазій ЕШМ та із збільшенням терміну вагітності розвиток РШМ. Такі дані свідчать про крайні протиріччя деяких наукових поглядів [77, 118, 145, 162], що, безумовно, впливає на напрямки лікувальної тактики [22]. Необхідно визнати, що протиріччя мають певні підстави. Так, О. Є. Вишневська повідомляє про те, що у тих жінок, які були своєчасно поставлені на облік із вагітністю у першому триместрі, були діагностовані початкові стадії раку ЕШМ, а у половини жінок, у яких рак був діагностований в другому і третьому триместрі вагітності або після пологів, виявлено запущені стадії пухлинного росту [31, 33]. Такі результати інші автори пояснюють діагностичними помилками і/або відсутністю онкологічної настороженості у лікарів акушерів-гінекологів, і підкреслюють, що вагітність має виражений стимулюючий вплив на РШМ [22, 31, 33, 179].

Діагностувати у вагітних фонові й передракові захворювання шийки матки надзвичайно важко, тому що відхилення від норми нерідко бувають зумовлені самою вагітністю [133].

Тому вирішення проблеми РШМ в поєднанні з вагітністю ряд науковців вбачають в ретельному обстеженні вагітних, взятих на облік, і подальшому спостереженні [161, 187, 279]. Доведено, що при встановленні діагнозу преінвазивного раку ШМ у вагітних необхідно виключити зміни ЕШМ, які виникають під час вагітності, оскільки, на думку авторів, преінвазивний рак не має повного втілення в клінічних формах РШМ [36, 230]. Подібні дані наводить О. Є. Вишневська [33], коли діагностований на фоні вагітності внутрішньоепітеліальний

РШМ самостійно регресував через шість тижнів після штучного переривання вагітності [263].

Як свідчать епідеміологічні дослідження, преінвазивний рак ЕШМ є тривалим процесом, збільшення питомої ваги якого спостерігається до 30–34 років [110, 111, 121, 289], тобто у молодих жінок, питання збереження вагітності для яких, тим більше в сучасних умовах, набуває важливого соціального значення [205].

Відомі факти пролонгації вагітності на фоні преінвазивного раку ШМ, але обґрунтування спостереження таких вагітних до пологів, з подальшим адекватним обстеженням і лікуванням має більше умоглядну основу [244, 262, 269, 315].

Таким чином, преінвазивний РШМ — це патологічний процес, природа якого викликає багато дебатів [43, 66], кількість яких збільшується при поєднанні преінвазивного РШМ і вагітності [52]. Під час вагітності гормональні й гуморальні фактори мають виражену дію на слизову оболонку піхвової частини і цервікального каналу ШМ, внаслідок чого кольпоскопічна цитологічна та гістологічна картини, характерні для здорових невагітних жінок, змінюються [96, 158]. Так, за експериментальними даними А. Ф. Урманчєєва із співавторами, (введення мишам трьох гормонів, рівень яких підвищений під час вагітності: хоріонічний гонадотропін, прогестерон і естроген) робиться висновок про стимулюючу дію вагітності на РШМ [162]. При порівнянні імунограм вагітних з незмінним ЕШМ з імунограмами жінок РШМ I ст.. виявили депресію Т-системи імунітету. Звертає на себе увагу те, що вагітність ще більше підсилює депресію Т-системи імунітету [53]. Такі результати дали авторам можливість стверджувати, що у хворих

РШМ в поєднанні з вагітністю пригнічується клітинна ланка імунітету [20, 82, 161, 148]. Деякі дослідники вважають, що вагітність не впливає на прогноз РШМ, а переривання вагітності не покращує виживання від РШМ. Вони пропонують лікувати РШМ в першому триместрі вагітності, не звертаючи уваги на неї, але при діагностиці РШМ в II і III триместрі вагітності показник виживання нижчий [308, 310, 311].

Інші автори доводять пряму кореляцію між частотою вагітності та пологів у жінок 20–29 років, у жінок, які старші 30 років кореляції не виявлено, і тому автори вважають, що ранні пологи є фактором ризику раку ШМ [201, 207, 305].

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, що дотепер проблема передракової та фонової патології шийки матки є актуальною.

В літературі достатньо представлені дані про цитологічні особливості епітелію піхвової поверхні та цервікального каналу шийки матки жінок фертильного віку; нормальна мікрофлора шийки матки є суттєвою складовою чинників місцевого імунітету. Вищевикладене дає можливість вважати фонові та передракові процеси шийки матки поліетіологічними захворюваннями. Не викликає сумніву зв’язок непухлинних захворювань шийки матки з гормональними змінами, порушенням мікроциркуляції в тканинах даного органу, мікро- і макротравмами, мікробним чинником, імунними порушеннями трактування етіології та патогенезу фонових і передракових захворювань шийки матки залишається неоднозначним.

Проте, багато аспектів проблеми залишаються невивченими. Не знайшли відображення у наукових роботах дані про особливості експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону,

перебігу процесів апоптозу, проліферації та їх співвідношення в епітелії шийки матки жінок фертильного віку з відсутніми запальними процесами репродуктивних органів. Не конкретизовано межі між основними розділами ендогенних та екзогенних факторів ризику, які призводять до малігнізації ЕШМ, тому немає чіткого уявлення про групи ризику малігнізації ЕШМ у вагітних.

Наведене вище свідчить про перспективність розробки обраного нами наукового напрямку.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Групи пацієнток і використовувані лікувальні заходи

Для вирішення поставленої мети і завдань нами було проведено комплексне клініко-функціональне і лабораторне обстеження 120 жінок у віці 20–40 років рецидивуючими фоновими захворюваннями шийки матки (РФЗШМ): ектопія шийки матки, лейкоплакія і папілома шийки матки (ШМ), які розвинулися на тлі урогенітальної інфекції (УГІ). Усіх пацієнток було розподілено на чотири групи залежно від використовуваних лікувальних заходів:

1 група — 30 жінок РФЗШМ, які отримували лазерокоагуляцію;

2 група — 30 жінок РФЗШМ, які отримували окрім лазерокоагуляції імунотропну терапію;

3 група — 30 жінок РФЗШМ, які отримували кріодеструкцію;

4 група — 30 жінок РФЗШМ, які отримували окрім кріодеструкції, імунотропну терапію.

Критерієм включенняжінок в дослідження була наявність фонового захворювання (ерозія, ектопія на фоні ендо- і екзоцервіцита), підтвердженого при кольпоскопічному дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були вік до 20 і старше 40 років; вагітність і лактація; запальні процеси

репродуктивної системи у стадії загострення; онкологічні (carcinoma in situ, мікроінвазивний і інвазивний рак) і диспластичні зміни ШМ.

Для лазерокоагуляції використовували лазерний коагулятор «Ліка-хірург» з довжиною хвилі інфрачервоного діапазону 940 та 1470 нм у безперевному, безконтактному режимі з діаметром плями 2-3 мм та потужністю 10-18 Вт у залежності від глибини та поширеності патологічного процесу. Зону коагуляції заздалегідь обробляли фотосенсибілізатором (1%-ний водний розчин метиленового синього), це дало можливість зменшити потужність на 2-4 Вт, час випромінювання на 1/3 та енергетичне навантаження на тканини шийки матки.

З метою проведення кріодеструкції застосовували апарат «Кріотон-3» методикою двуциклового заморожування, яка полягає в повторному заморожуванні тканини через 10-12 хвилин після першого.

Як імунотропну терапію застосували Ліпоферон по 1 млн один раз на добу внутрішньо впродовж 10 днів та спрей Панавір-інлайт інтравагінально 1-2 збризкування на ніч 2-3 тижні та антибактеріальну терапію препаратом Сумамед 500 mg один раз на добу 6 днів.

2.2. Методи дослідження

Обстеження даного контингенту жінок починали з вивчення анамнезу, з якого з’ясовувалися перенесені екстрагенітальні і гінекологічні захворювання і операції. Оцінювали менструальну функцію: вік менархе, характер менструальної функції

(тривалість, інтенсивність, наявність больового синдрому), ритм менструального циклу і його тривалість. Вивчали вік початку статевого життя, репродуктивну функцію, методи контрацепції, тривалість і регулярність їх застосування. Особливу увагу звертали на перебіг даної вагітності, її ускладнення, особливості перебігу пологів і їх ускладнення.

При бімануальному дослідженні оцінювали стан промежини, м'язів тазового дна, довжину піхви, стан стінок і зведень піхви; положення, форма, рухливість, розміри, консистенцію, хворобливість матки і стан придатків. Проводили огляд ШМ в дзеркалах, оцінювали її форму, стан зовнішнього зіву, наявність відокремлюваного з цервікального каналу (ЦК), колір слизової, наявність ерозованої поверхні і рубцюватої деформації.

Окрім вивчення анамнезу, об'єктивної оцінки соматичного і гінекологічного статусу, застосовували нижче перераховані методи дослідження.

Бактеріоскопічне дослідження.

Матеріалом для бактеріоскопічного дослідження слугувало відокремлюване з уретри, ЦК і заднього зведення піхви. З уретри матеріал брали жолобоватим зондом, а слиз з ЦК забирали анатомічним пінцетом. Заздалегідь вагінальна частина ШМ протиралася сухим стерильним тампоном. Із заднього зведення піхви відокремлюване забиралося за допомогою шпателя. Одержаний матеріал, нанесений на наочні стекла, забарвлювався по Граму, а бактеріоскопія проводилася світловим мікроскопом з використанням імерсійної системи.

Бактеріологічне дослідження.

Бактеріологічне дослідження вмісту ЦК проводили по загальноприйнятій методиці [73]. Матеріал для

бактеріологічного дослідження брали ватяним тампоном з ЦК і поміщали в суху, стерильну пробірку з притертою пробкою або в середу збагачення (цукровий бульйон), витримували в термостаті при температурі 37ºС і через 24 години робили посіви на живильні середовища (5%-ний кров'яний агар для виділення умовно-патогенної флори, жовточно-сольовий агар — для кокової флори; середовище Ендо — для ентеробактерій і середовище Сабуро — для дріжджеподібних грибів роду Candida). Для виділення чистих культур посіви культивували в умовах аеробів при температурі 37ºС 18 годин. Всі виділені культури ідентифікували по видовій приналежності по загальноприйнятих методиках [73]. У всіх випадках позитивних посівів визначалася чутливість виділених штамів до антибіотиків методом стандартних дисків. Відсутність зростання на всіх живильних середовищах протягом 72 годин розцінювалася як негативний результат бактеріологічного дослідження.

Методи вивчення біоценозу піхви.

Для вивчення біоценозу піхви використані наступні методи: амінотест, визначення pH-піхви і «ключових клітин».

Амінотест.

При клінічній діагностиці застосовували пробу на виявлення амінового запаху з використанням 10%-ного розчину гідроокису калію. В рівних пропорціях на наочному склі змішували вагінальний вміст і 10%-ний розчин гідроокису калію. Тест оцінювався як позитивний при появі неприємного амінового запаху «тухлої риби» (запах отруйного ізонітрила), який є результатом перетворення вироблюваних анаеробами діамінів

(путресцин, кадаверин і триметіламін) в летючі аміни при лужному значенні pH.

Визначення pH вагінального секрету.

Визначення pH вагінального секрету здійснювали за допомогою лакмусового індикаторного паперу, введеного в піхву або поміщеного в краплю виділень. Забарвлення смужки лакмусового паперу порівнювали з еталонною шкалою. Перевищення нормативних показників (норма 4,0–4,5) указувало на елімінацію лактофлори і різке зниження її вмісту.

Визначення «ключових клітин».

«Ключова клітина» — це клітина епітелію, суцільно або частково покрита кокобацилярними мікроорганізмами, при цьому краї епітеліальної клітини можуть погано бути видимими через велику кількість мікроорганізмів. В більшості випадків це Gardnerella vaginalis. При забарвленні по Граму мікроорганізми, що осіли на епітеліальній клітці («ключова клітина»), є Грам-позитивними, тобто більш інтенсивно утримують фіолетове забарвлення. «Ключові клітини» виявляли при простій мікроскопії. Наявність трьох позитивних ознак з чотирьох є критерієм діагностики бактерійного вагінозу:

– патологічний характер виділень;
– pH вагінального відокремлюваного більше 4,5;
– позитивний амінний тест;
– виявлення «ключових клітин» при мікроскопії.

Метод прямої імунофлюоресценції для виявлення хламідій, мікоплазм і уреаплазм.

Імунофлюоресцентний метод дослідження використовувався для виявлення паравенеричних збудників (хламідій, мікоплазм, уреаплазм) і контролю лікування виявленої урогенітальної

патології. З метою діагностики хламідій застосовувався метод прямої імунофлюоресценції з використанням флюоресцюючих родоспецифічних мишачих моноклональних антитіл, специфічних до ліпополісахаридного антигена хламідій, мічених флюоресцеїназатіоцинатом (тест — фірми Calbiotch (CBI) (США) і фірми Вектор-Бест (Росія)).

Перед взяттям матеріалу для дослідження на хламідії жінці рекомендували не мочитися протягом 1 години. Заздалегідь видаляли слизову пробку з ЦК стерильною ватяною кулькою. Тампон для взяття матеріалу вводили в ЦК на глибину 1–1,5 см і обертальними рухами протягом 5–10 сек. збирали матеріал. Потім обережно, не торкаючись до стінок піхви, виймали тампон. Негайно після взяття досліджуваний матеріал наносили обертальним рухом тампона на поверхню лунки знежиреного наочного скла так, щоб всі сторони тампона стикалися з поверхнею скла. Для лабораторної діагностики мікоплазм і уреаплазм застосовувались тест «Mycoplasma DUO» фірми «Bio-Rad» (Франція).

Полімеразна ланцюгова реакція.

Метод ПЛР-аналізу застосовували для виявлення з епітеліальних клітин ЦК і уретри обстежених жінок ДНК хламідій, мікоплазм і уреаплазм, а також контролю лікування виявленої інфекції. Метод заснований на принципі багатократного копіювання (ампліфікація) певної ділянки ДНК з відомою послідовністю, подальшою детекцією і ідентифікацією патогенів. Матеріал для дослідження брали спеціальними щіточками з уретри і ЦК, попередньо видаливши слизову пробку ватяним тампоном, і поміщали в герметичний пластиковий

контейнер з фізіологічним розчином. ПЛР-аналіз проводився за допомогою праймерів фірми «Амплісенс» (Росія).

Кольпоскопічний метод діагностики стану шийки матки (ШМ).

Для з'ясування стану слизової вагінальної частини ШМ обстеженим хворим проводили просту і розширену кольпоскопію по загальноприйнятій методиці [99, 104, 148] кольпоскопом МК-200 (Україна). Спочатку шийку матки досліджували без обробки. При цьому визначали форму патологічної ділянки, стан навколишніх тканин, форму, калібр і розташування субепітеліальних судин. Звертали увагу на межу багатошарового плоского і циліндрового епітелію. Потім шийку матки досліджували після нанесення 3%-ного розчину оцтової кислоти, під впливом якої відбувається розчинення слизу, набухання клітин циліндрового епітелію і побіління багатошарового плоского епітелію атипії, виразніше видний судинний малюнок і відкриті протоки залоз. Після проби з 3%-ним розчином оцтової кислоти проводили пробу Шиллера з 2%-ним розчином Люголя. При цьому виявляли йоднегативні ділянки багатошарового плоского епітелію, що було орієнтиром для вибору ділянки біопсії.

Для оцінки кольпоскопічних картин використовували класифікацію кольпоскопічних термінів, прийняту в 1990 році на Всесвітньому конгресі з патології ШМ і кольпоскопії в Римі.

Згідно з цією класифікацією виділяють наступні кольпоскопічні картини:

– нормальна слизова ШМ — гладка, блискуча, блідо-рожевого кольору;

– доброякісні зміни слизової — ектопія, зона перетворення, різні поєднання цих змін, поліпи ЦК, істинна ерозія, кольпіти, ендометріоз і зміни слизової після діатермокоагуляції;
– епітелій атипії — лейкоплакія, основа лейкоплакії, утворення полів, еритроплакія, зона атипії перетворення і папілома;
– рак ШМ — поєднання епітелію атипії з атипією судин.

Цитологічне дослідження зшкрібків з поверхні ШМ і з ЦК.

Дослідження проводили шляхом вивчення мазків, узятих у вигляді зшкрібків з поверхні вагінальної частини ШМ і ЦК, забарвленого по Паппенгейму.

Для взяття цитологічних мазків використовували спеціальний шпатель Ейра, що дозволило брати матеріал з ЦК, перехідної зони і з поверхні ектоцервікса. Мазки зафарбовувались фарбою-фіксатором Май-Грюнвальда протягом 3 хвилин і фарбою Романовського-Гімзе протягом 5-7 хвилин.

Для оцінки результатів використовувалася класифікація п’яти класів цитологічних висновків по Papanicolau:
1-й клас — нормальна цитологічна картина, відсутність клітин атипій;
2-й клас — зміна морфології клітинних елементів, обумовлена запальним процесом в піхві і (або) ШМ;
3-й клас — є поодинокі клітини з аномаліями цитоплазми і ядер. Потрібне повторення цитологічного або гістологічного дослідження для вивчення патологічно зміненої тканини або органу;
4-й клас — є окремі клітини з явними ознаками злоякісності;
5-й клас — велика кількість типово ракових клітин.

Гістологічні дослідження.

Гістологічне дослідження є найдостовірнішим методом в комплексній діагностиці патологічних процесів ШМ. Всім жінкам з виявленою патологією ШМ проводилася прицільна біопсія з осередків ураження під контролем кольпоскопії. Узятий матеріал фіксували в 10%-ному розчині нейтрального формаліну протягом 2 годин. Потім шматочки тканини піддавали проводці через 96º спирт, в термостаті через хлороформ, парафін-хлороформ і розплавлений парафін з воском. Після застигання зрізи вирізували з парафіну і насаджували розплавленим парафіном на дерев'яні блоки, готували зрізи на мікротомі завтовшки 0,3 мікрони. Їх розплавляли в гарячій воді і приклеювали на наочне скло, змазане сумішшю білка з гліцерином. Стекла поміщали в термостат при температурі 37 ºС (10–20 хвилин) для розплавлення парафіну від зрізу. Наочні стекла піддавали проводці через ксілол для видалення парафіну, через 96º спирт — для видалення ксілола. Потім проводилося фарбування гематоксилін-еозином. Після промивання у воді стекла піддавалися проводці через 96º спирт для обезводнення, карбол — для прояснення і ксілол. Наочні стекла із зрізами покривалися покривними стеклами після нанесення краплі полістиролу і щільно притискалися. Оцінка результатів здійснювалася по загальноприйнятій класифікації [45].

Біохімічні методи досліджень вагінального вмісту.

Вагінальний вміст розглядається як інтегральне середовище, по складу якого можна прямо або побічно судити про стан всіх відділів жіночої репродуктивної системи, зокрема, біоценозу.

Результати дослідження біохімічних показників дозволяють судити про закономірності формування патологічних процесів.

Відбір зразків матеріалу: обстежуваній видавали тампон типу «Тампакс», який заздалегідь зважували. Тампон розміщувався у верхній третині піхви після гігієнічних процедур зовнішніх статевих органів і видалявся після 8-годинної експозиції (вранці після сну). Потім тампон доставлявся в лабораторію для подальшої обробки і досліджень. Тампон зважували і визначали масу адсорбованого матеріалу. Після надбавки 5-кратного об'єму стерильного фізіологічного розчину хлориду натрію і 30-хвилинної експозиції на шейкері проводили збір досліджуваного матеріалу.

Визначення концентрації загального білка.

Принцип методу: білки, реагуючи в лужному середовищі з сульфатом міді, утворюють з'єднання, забарвлені у фіолетовий колір, а концентрацію білка виражали в г/л.

Визначення вмісту сечовини.

Принцип методу: уреаза гідролізує сечовину з утворенням аміаку і двоокису вуглецю. Аміак, що утворився, визначають по кольоровій реакції саліцилату розчином гіпохлориту і виражають в ммоль/л.

Визначення вмісту глюкози.

Принцип визначення: глюкоза окислюється киснем при каталітичній дії ферменту глюкозооксидази з утворенням перекису водню і глюконату. Перекис водню визначають за вмістом продуктів реакції окислювального азотопоєднання похідного з 4-амінофеназоном, що каталізується пероксидазою, а результати виражали в ммоль/л.

Визначення вмісту піровиноградної і молочної кислот.

Принцип методу: кількість піровиноградної і молочної кислот визначали ензиматичним методом з використанням лактатдегідрогенази. Відновлення піровиноградної кислоти до молочної, ЛДГ, що каталізує, приводить до одночасного окислення еквівалентної кількості NADH, вимірювання спаду якого проводиться при довжині хвилі 340 нм. Навпаки, окислення молочної кислоти до пірувата, ЛДГ, що каталізує, приводить до одночасного окислення еквівалентної кількості NADH, вимірювання спаду якого проводиться при довжині хвилі 340 нм. Реакція відновлення пірувата йде з високою швидкістю при значеннях pH, близьких до нейтральних і насичаючих концентраціях NADH. Швидкість зворотної реакції (окислення лактату) в цих умовах невелика, а реакція окислення лактату проводиться при більш високих значеннях pH і виражається в мкмоль/л.

Визначення активності лактатдегідрогенази.

Принцип методу: лактатдегідрогеназа (ЛДГ) каталізує перетворення лактату в піруват при одночасному відновленні НАД в НАД (Н), який далі відновлює у присутності N-метілфенозоніймети лсульфату йоднітротетразолій фіолетовий в червоний формазан. Визначення активності ферменту проводили по наборах готових реактивів, згідно з стандартною методикою, а одержаний результат виражали в Од/л.

Імунологічні методи дослідження.

За загальноприйнятими методиками [126] серед показників системного імунітету ми вивчали тільки в сироватці крові вміст CD3+; CD4+; CD8+; CD20+ і CD23+. В сироватці крові і в відокремлюваному з ЦК визначали вміст лізоциму, активність β-

лізинів, показники фагоцитозу (ФП — відсоток клітин, що вступили у фагоцитоз від 100 клітин), фагоцитарного числа (ФЧ — середнє число об'єктів фагоцитозу, поглинених одним фагоцитом; ФІ — фагоцитарний індекс, який обчислювали по формулі ФЧ/ФП×100 %) та вміст імуноглобулінів класу А, М, G. Тільки у відокремлюваному з ЦК досліджували концентрацію секреторного імуноглобуліну А (sIg A)

Додатково ми проводили вивчення основних параметрів цитокінового статусу: інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-1ß, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІНФ-γ) в сироватці крові та у відокремлюваному з ЦК [126].

Методи статистичного аналізу.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням пакету прикладних програм «Statictica for Windows» у відповідності із загальноприйнятими стандартами математичної статистики. В нашому дослідженні проводився статистичний аналіз даних двох типів. Це кількісні параметри хворого, такі як вік, біохімічні і імунологічні показники і т. д., і якісні параметри, такі як наявність супутньої соматичної патології, куріння і застосування алкоголю. Статистичний аналіз цих параметрів проводився з використанням різних критеріїв і схем, як параметричних (t-критерій Ст'юдента), так і непараметричних (χ^2 Манна-Уїтні). Ми оцінювали статистичну залежність виявлених відмінностей в двох групах і визначили довірчі інтервали для середніх значень відповідних випадкових величин. Для оцінки 95 % довірчого інтервалу частот дослідження якісної ознаки використовувався точний метод Фішера [51, 125].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК

Об’єктом дослідження були 120 жінок РФЗШМ, 60 з яких отримували лише фізичні чинники дії лазеро- і кріодеструкцію – (1-а і 3-я групи), а 60 — додатково до цього і імунотропну терапію (2-а і 4-а групи).

Верифікацію діагнозу РФЗШМ проводили на підставі комплексного обстеження з використанням традиційних клінічних прийомів, загальноприйнятих і спеціальних лабораторних методів дослідження, інструментальних даних, а також з урахуванням результатів динамічного спостереження за хворими. Діагноз у всіх хворих відповідав клініко-морфологічним критеріям класифікації ВООЗ X перегляду (1995 р.) Міжнародної статистичної класифікації хвороб (МКХ-X, 1992), оновлена Міжнародною асоціацією по патології шийки матки і кольпоскопії в Барселоні 2003 р., відносився до запальних хвороб шийки матки — N 72.0 (ерозія, ектопія з цервіцитом, ендоцервіцит), лейкоплакії шийки матки (N 88.0). Діагноз був підтверджений за допомогою розширеної кольпоскопії, цитологічним і гістологічними дослідженнями матеріалу біопсії: 1) кольпоскопічна картина, відповідна «ніжним», «грубим» змінам епітелію; 2) зміна шаруватості і диференціювання клітин ектоцервікса.

Вік пацієнток коливався від 20 до 35 років. Середній вік обстежених жінок в 1-й групі складав (24,3±0,6) років; у 2-й — (25,1±0,3); у 3-й — (24,8±0,5) і в 4-й — (25,3±0,7) років. Більшість жінок всіх чотирьох груп знаходилася у віці від 20 до

29 років (81,7 %). Серед обстежених молоді жінки (20-22 роки) складали 8,3 % і старше 30 років — 10,0 % відповідно.

По соціальному стану більшість жінок у всіх групах відносилася до службовців і домогосподарок (83,3 %), а в решті спостережень пацієнтки були такими, що вчаться (10,0 %) і робітницями (6,7 %).

При вивченні онкологічної обтяженості було виявлено наступне: з 120 обстежених пацієнток 17 (14,2 %) наголошувалася наявність гінекологічних онкологічних захворювань у найближчих родичів, з них 9 (7,5 %) — рак молочної залози. При вивченні соматичної онкологічної спадковості у 21 (17,5 %) пацієнтки родичі страждали на те або інше онкологічне захворювання, найчастіше рак легені, а також рак прямої кишки, рак кишечника, щитовидної залози, шлунку, підшлункової залози, рак сечового міхура, рак горла, рак передміхурової залози.

З числа перенесених соматичних захворювань переважають гострі респіраторні вірусні захворювання (від 80,0 % до 90,0 %); дитячі інфекції (від 90,0 % до 96,7 %), а з неінфекційних — захворювання шлунково-кишкового тракту (від 16,7 % до 23,3 %) у всіх чотирьох групах відповідно (таблиця 3.1). Крім того, при обстеженні жінок всіх груп діагностована інша екстрагенітальна патологія: захворювання серцево-судинної системи (13,3 % і 16,7 %), органів сечовиділення (6,7 % і 10,0 %), ендокринної системи (3,3 % і 6,7 %), ЛОР-органів (6,7 % і 13,3 %) і дихальної системи (3,3 % і 6,7 % відповідно).

В анамнезі обстежуваних жінок наголошено на 22 (18,3 %) оперативних втручаннях з приводу екстрагенітальної патології: апендектомія (10 — 8,3 %), тонзилектомія (7 — 5,8 %),

холецистектомія (4 — 3,3 %) і секторна резекція молочної залози (1 — 0,8 %).

Таблиця 3.1

Перенесені екстрагенітальні захворювання в обстежених жінок (%)

Екстрагенітальні захворювання	Групи			
	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
Дитячі інфекційні захворювання	83,3	86,7	90,0	80,0
Гострі респіраторні вірусні захворювання	90,0	93,3	96,7	93,3
Захворювання ШКТ	23,3	20,0	16,7	20,0
Захворювання серцево-судинної системи	13,3	16,7	16,7	13,3
Захворювання сечовидільної системи	10,0	6,7	10,0	6,7
Захворювання ЛОР-органів	6,7	10,0	13,3	10,0
Захворювання дихальної системи	3,3	6,7	6,7	3,3
Захворювання ендокринної системи	3,3	6,7	3,3	6,7

Вік настання менархе коливався в межах від 12 до 17 років. Середній вік настання менархе складав 12,9±0,3 і достовірно не відрізнявся по групах. Пізнє настання менархе було у 2 (1,7 %) пацієнток, нерегулярний менструальний цикл і хворобливі менструації спостерігалися у 3 (2,5 %) жінок. Для решти пацієнток були характерні регулярні, помірні, безболісні менструації тривалістю 3-7 днів. Тривалість менструального циклу коливалася в межах від 23 до 35 днів.

У плані загальних закономірностей розвитку пухлинного процесу в даний час особливу увагу приділяють характеристиці місцевих змін, які передують розвитку диспластичних процесів і розглядуються як важливий ендогенний чинник місцевого характеру, сприяючий розвитку раку.

З анамнезу обстежуваних жінок встановлений ряд перенесених гінекологічних захворювань (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Перенесені гінекологічні захворювання
в обстежених жінок (%)

Гінекологічні захворювання	Групи			
	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
Сальпінгоофорит	23,3	26,7	26,7	23,3
Ендоміометрит	3,3	6,7	3,3	3,3
Кіста яєчника	3,3	-	3,3	6,7
Порушення менстру-альної функції	13,3	16,7	20,0	16,7
Порушення мікробіо-ценозу статевих шляхів	53,3	50,0	60,0	56,7
Лейоміома матки	10,0	13,3	16,7	13,3
Зовнішній і внутрішній ендометріоз	3,3	6,7	3,3	6,7
Фіброзно-кістозна мастопатія	6,7	6,7	3,3	6,7

У структурі гінекологічних захворювань звертає на себе увагу високий відсоток перенесених запальних захворювань геніталій (сальпінгоофорит 23,3 % і 26,7 %); порушення мікробіоценозу статевих шляхів (від 50,0 % до 60,0 % відповідно); порушення менструальної функції (від 13,3 % до 20,0 %) і лейоміома матки (від 10,0 % до 16,7 %). Решта всіх

варіантів генітальної патології зустрічалася в поодиноких випадках (від 3,3 % до 6,7 %).

Крім того, були прооперовані з приводу гінекологічної патології 7 (5,8 %) обстежуваних пацієнток. Аднексектомії (з приводу кісти яєчника) були проведені 5 (4,2 %) жінкам і тубектомія (з приводу позаматкової вагітності) — 2 (1,7 %).

Вік початку статевого життя коливався в межах від 16 до 23 років. Середній вік початку статевого життя складав 18,2±0,4 років у всіх групах. Більшість жінок наголошувала на початку статевого життя у віці від 18 до 22 років (90,0 %). Ранній початок статевого життя до 18 років був 6,7 % жінок і після 23 років – лише у 3,3 % пацієнток. Більшість жінок всіх чотирьох груп (90,0 %) на момент обстеження знаходилися в зареєстрованому шлюбі, а 10,0 % — були незаміжніми.

Більшість обстежених пацієнток застосовувала різні методи контрацепції (86,7 %). Частіше за інші використовувався механічний спосіб (презерватив) — в 43,3 % випадків; гормональний спосіб контрацепції застосовували тільки 13,3 % пацієнток, а внутрішньоматкові контрацептиви використовували 10,0 % жінок. Останні 20,0 % пацієнток застосовували біологічний календар і посткоїтальну контрацепцію.

Результати репродуктивного анамнезу представлені в таблиці 3.3. Отримані результати свідчать, що у більшості пацієнток всіх чотирьох груп (73,3 %) в анамнезі були 1 і 2 пологів, а також артифіційні аборти (від 40,0 % до 46,7 %). Жінок з нереалізованим репродуктивним анамнезом було відповідно від 10,0 % до 16,7 % по групах. Мимовільні переривання вагітності мали місце лише в поодиноких випадках (від 3,3 % до 10,0 %).

Таблиця 3.3

Репродуктивний анамнез обстежених жінок (%)

Репродуктивний анамнез	Групи			
	1 п=30	2 п=30	3 п=30	4 п=30
Не було вагітностей	13,3	10,0	10,0	16,7
1 пологи	50,0	53,3	46,7	53,3
2 пологів	23,3	20,0	16,7	20,0
1-3 артифіційні аборти	33,3	36,7	36,7	33,3
Більше 3 артифіційних абортів	10,0	6,7	10,0	6,7
1-2 мимовільних аборти	6,7	10,0	3,3	6,7

Серед ускладнень попередніх вагітностей у всіх групах відповідно спостерігалися: ранній гестоз легкого і середнього ступеня — (від 6,7 % до 20,0 %); прееклампсія легкого і середнього ступеня — (від 28,3 % до 33,3 %); загроза переривання вагітності (від 35,0 % до 41,0 %); порушення мікробіоценозу статевих шляхів — (від 36,7 % до 43,8 %) і гестаційна анемія — (від 40,0 % до 48,6 %).

Пологи закінчилися в строк у більшості (93,3 %) жінок у всіх групах. Пологи ускладнилися невчасним вилиттям навколоплідних вод (від 38,3 % до 40,0 %); аномаліями пологової діяльності (від 13,3 % до 15,4 %) і травмами шийки матки (від 12,5 % до 16,3 %).

Велика частка хворих, включених в дослідження, себе практично здоровими, не передбачали лікуватися і звертались за лікарською допомогою у зв’язку із затримкою місячних, за

довідкою про стан здоров'я, за направленням на аборт або при проходженні профілактичного огляду.

Згідно даним таблиці 3.4 скарги пред'являли лише 20,8 % з числа всіх пацієнток, причому по групах істотних відмінностей не було.

Таблиця 3.4

Виявлення хворих фоновими захворюваннями шийки матки

Групи	Спільне	Характер виявлення	
		активний із	Пасивний профілакт.
1	30	6 (20,0 %)	24 (80,0 %)
2	30	7 (23,3 %)	23 (76,7 %)
3	30	5(16,7 %)	25 (83,3 %)
4	30	7(23,3 %)	23 (76,7 %)
Всього	120	25(20,8 %)	95 (79,2 %)

При вивченні клінічних проявів у більшості обстежених жінок не удалося виявити будь-яких відхилень в самопочутті. Основні скарги серед обстежених хворих включали скарги на гіперсекрецію, на патологічні виділення, а також нетипові скарги. В цілому слід зазначити, що при аналізі скарг будь-яких патогномонічних для даної патології ознак виявити не удалося, що відповідає літературним даним.

Характер скарг пацієнток представлено в табл. 3.5. При цьому відсутність скарг мала місце у кожної другої пацієнтки (50,8 %), а в кожної четвертої (24,2 %) вони були нехарактерними. Серед нехарактерних скарг найбільш частим симптомом був больовий синдром, який порушував самопочуття і заставляв звертатися до лікаря спостерігався 17 (14,2 %) хворих.

Таблиця 3.5

Скарги обстежених пацієнток

Група	n	Характер скарг			
		Скарг немає	Не характерні	На гіпер секрецію	На патологічні виділення
1	30	17 (56,7%	6 (20,0%)	5 (16,7%	2 (6,7
2	30	15 (50,0%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)	3 (10,0%
3	30	16 (53,3%)	7 (23,3%)	3 (10,0%	4 (13,3%
4	30	13 (43,3%)	8 (26,7%)	4 (13,3%	5 (16,7%
Всього	120	61 (50,8%)	29 (24,2%)	16 (13,3%	14 (11,7%

Найчастіше болі локалізувалися внизу живота, в попереку інколи в епігастральній області, носили непостійний характер. У деяких пацієнток болі спостерігалися протягом тривалого періоду. Серед нехарактерних скарг можна відзначити також свербіння зовнішніх статевих органів, меноррагії, часте сечовипускання.

Особливо слід виділити скарги хворих на гіперсекрецію, яка була відмічена 16 (13,3 %) хворих. В цілому пацієнтки пред'являли скарги на виділення із статевих шляхів різного характеру, при цьому переважали білі молочного кольору, інколи прозорі з неприємним запахом. Скарги на патологічні виділення відмічено у 14 (11,7 %) обстежених хворих, сюди ми віднесли скарги на гноєвидні білі і контактні сукровичні виділення.

Безумовно, особливий інтерес представляє тривалість РФЗШМ (табл. 3.6). Так, ектопія шийки матки найчастіше (55,1 %) мала місце від 1 до 5 років, також як і лейкоплакія (56,5 %) і папілома шийки матки (57,1 %).

Таблиця 3.6

Тривалість фонових захворювань шийки матки у обстежених хворих всіх чотирьох груп

Фонове захворювання	n	Тривалість фонових захворювань (років)		
		до 1 року	1-5 років	5 і >
- ектопія шийки матки	49	9 (18,4%)	27 (55,1%)	13 (26,5%
- лейкоплакія	69	13 (18,8%)	39 (56,5%)	17 (24,6%
- папілома шийки матки	21	4 (19,0%)	12 (57,1%)	5 (23,8%

Примітка: абсолютні цифри в цій таблиці не підсумовуються, оскільки у багатьох хворих мало місце поєднання різних змін.

Дані візуального і пальпаторного дослідження, проведеного за допомогою дзеркал в ході бімануального гінекологічного дослідження, приведені нижче. У кожній групі з приблизно однаковою частотою зустрічалися пацієнти з мінімальними, вираженими і підозрілими змінами, що було пов’язане з приблизно однаковою частотою ектопії шийки матки, що зустрічається, лейкоплакії шийки матки, папіломи шийки матки.

Слід зазначити, що в обстежених хворих практично не спостерігалося підвищеної кровоточивості і ранимої слизової шийки матки, яка зазвичай спостерігається без вживання будь-яких проб на еластичність тканини при проведенні

гінекологічного огляду у хворих диспластичними процесами шийки матки (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Дані візуального дослідження хворих з фоновими захворюваннями шийки матки при включенні в дослідження

Групи	n	Характер візуальних змін				кровоточивість
		не змінена	деформація	є візуальні зміни	зміни підозрілі на рак	
1	30	9 (30,0%)	2 (6,7%)	16 (53,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
2	30	8 (26,7%)	2 (6,7%)	15 (50,0%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)
3	30	9 (30,0%)	2 (6,7%)	16 (53,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
4	30	10 (33,3%)	3 (10,0%)	14 (46,7%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
Всього	120	36 (30,0%)	9 (7,5%)	61 (50,8%)	5 (4,2%)	9 (7,5%)

Аналіз візуальних змін вказує на відсутність видимих ознак, підозрілих на ракові зміни, що вказує на правильність відбору груп хворих. У більшості обстежених хворих у всіх обстежених групах наголошувалися незначні зміни епітелію шийки матки (49,2 %). Деформація шийки матки також спостерігалася з приблизно однаковою частотою у всіх групах (7,5 %).

Дані пальпаторного дослідження шийки матки показані в табл. 3.8. При цьому практично у всіх пацієнток (від 76,7 % до 86,7 %) були відмічені пальпаторні зміни шийки матки, серед яких частіше була діагностовано гіпертрофія шийки матки (від 40,0 % до 46,7 %) в порівнянні з її деформацією (від 6,7 % до 10,0 %) і ущільненням (23,3 % до 30,0 %).

Таблиця 3.8

Дані пальпаторного дослідження шийки матки хворих з фоновими захворюваннями шийки матки при включенні в дослідження

Параметр / Група	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
Пальпаторні зміни шийки матки, в т. ч.	24 (80,0%)	23 (76,7%)	23 (76,7%)	26 (86,7%)
Деформація шийки				
- незначна	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
- виражена	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Гіпертрофія шийки				
- незначна	6 (20,0%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)
- помірна	3 (10,0%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	3 (10,0%)
- виражена	5 (16,7%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)
Ущільнення шийки				
- незначне	4 (13,3%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	5 (16,7%)
- виражене	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Атрофія і укорочення шийки	3 (10,0%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)

Найпоширенішим методом клінічної діагностики, доповнюючим огляд шийки матки в дзеркалах, є дворучне гінекологічне дослідження. Зіставлення проводилося з даними форми, величини і консистенції шийки матки, характерними для нормального гінекологічного статусу. У багатьох пацієнток наголошувалися деформація, гіпертрофія і ущільнення шийки незначного ступеня, а також атрофія і укорочення шийки, які могли бути обумовлені в 3–7 % випадків. Істотних відмінностей

між групами обстежених хворих не наголошувалося, що також вказує на репрезентативність зроблених вибірок пацієнток.

Результати кольпоскопічного дослідження обстежених пацієнток показали наявність доброякісних кольпоскопічних змін на тлі вагініту, відповідних фоновим захворюванням шийки матки, у всіх обстежених хворих. Крім того, у 36,7–40,0 % обстежених жінок була виявлена аномальна кольпоскопічна картина — ніжна і груба «пунктація» і «мозаїка», тонка лейкоплакія. При цьому ми практично не відзначали відношення грубих змін епітелію, що відхиляються від норми, до зони трансформації (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Дані кольпоскопічного дослідження хворих з фоновими захворюваннями шийки матки при включенні в дослідження

Параметр / Група	1	2	3	4
1	2	3	4	5
Доброякісні зміни	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
- ацето-білий епітелій плоский	6 (20,0%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)
- пунктація	12 (40,0%)	11 (36,7%)	10 (33,3%)	12 (40,0%)
- мозаїка	5 (16,7%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)
- лейкоплакія тонка	12 (40,0%)	15 (50,0%)	11 (36,7%)	14 (46,7%)
- німа йод-негативна зона	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
«грубі» зміни	1 (3,3%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)

Примітка: ні абсолютні цифри, ні відсотки в цій таблиці не підсумовуються, оскільки в частки пацієнток мало місце поєднання різних, особливо незначних змін.

При цитологічному дослідженні частіше виявлялися ознаки запалення, плоскоклітинної метаплазії, проліферації циліндрового епітелію. Внутрішньопризматичні включення півмісяцевої форми є патогномонічною ознакою при хламідіозі, а койлоцитоз вважається патоспецифічною морфологічною ознакою.

Таблиця 3.10

Результати цитологічного обстеження хворих зфоновими захворюваннями шийки матки при включенні в дослідження

Параметр / Група	1 п=30	2 п=30	3 п=30	4 п=30
1	2	3	4	5
Цитограмма запалення	11 (36,7%)	10 (33,3%)	12 (40,0%)	13 (43,3%)
Проліферація циліндрового епітелію	10 (33,3%)	9 (30,0%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)
Метаплазія плоского епітелію	7 (23,3%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)
Гіперкератоз	9 (30,0%)	9 (30,0%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)
Койлоцитоз	4 (13,3%)	5 (16,7%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)

Аналізуючи результати клінічного обстеження пацієнток зфоновими захворюваннями шийки матки, страждаючих УГІ, слід сказати, що поєднання цих захворювань може виникати у жінок в будь-якому віці, проте велика частка цих хворих знаходиться в соціально активному, репродуктивному віці. Можливу роль в розвитку фонових захворювань відіграють часта зміна статевого партнера, наявні запальні захворювання геніталій, а також, можливо, наявні ендокринні захворювання і імунні порушення.

Звертає увагу, що багато пацієнток практично не пред’являли скарг, тому виявлення хворих з даною патологією

має бути активним. Крім того, слід зазначити відсутність патогномонічних скарг, тобто захворювання протікає безсимптомно або малосимптомно. Ми вважаємо що звичайний гінекологічний огляд недостатньо інформативний для думки про характер процесу. Для отримання чіткішої і об'єктивнішої інформації необхідні додаткові методи: розширена кольпоскопія і морфологічні методи дослідження.

Прицільну біопсію проводили у всіх пацієнтів. При цьому у пацієнток, які мали «грубі» кольпоскопічні зміни, на цитограмі виявлена метаплазія плоского епітелію. У гістологічному матеріалі у цих хворих виявлені ознаки, що вказують на слабку і помірну дисплазію. Клітинний атипізм в багатошаровому плоскому епітелії виявлявся сукупністю ядерних порушень, змінами ядерної цитоплазми співвідношення, поліморфізмом, почастішанням мітозів і змін в цитоплазмі, які спостерігалися у всіх обстежених хворих з цією патологією.

Враховуючи, що в наше обстеження були включені пацієнти РФЗШМ, первинним був кольпоскопічний діагноз. При діагностиці дисплазії шийки матки різного ступеня, як результат хронічного, рецидивуючого процесу, ми виключили даних жінок з нашої роботи.

Результати клініко-гістологічних паралелей представлені в таблиці 3.11, які вказують на переважання цитологічних ознак метаплазії плоского епітелію (від 16,7 % до 23,3 %).

Таблиця 3.11

Клініко-гістологічні паралелі при обстеженні хворих з фоновими захворюваннями шийки матки

Параметр / Група	1 п=30	2 п=30	3 п=30	4 п=30
Грубі кольпоскопічні зміни	1 (3,3%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Цитологічні ознаки метаплазії плоского епітелію	7 (23,3%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)

Таким чином, як свідчать результати проведеної клінічної характеристики, групи пацієнток були підібрані відповідно до мети і завдань наукового дослідження, що дозволяє отримати об'єктивні результати при використанні різних лікувально-профілактичних методик.

РОЗДІЛ4
РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДО ЛІКУВАННЯ

У даному розділі нашої наукової роботи представлені результати лабораторного обстеження пацієнток до лікування. Як свідчать дані табл. 4.1., у пацієнток основних груп мали місце достовірні відмінності з боку більшості імунологічних показників. На особливу увагу заслуговує достовірне зниження ряду параметрів клітинного імунітету: CDз+ ($p<0,05$); CD4+ ($p<0,05$); CD20+ ($p<0,05$) і CD16+ ($p<0,05$) при одночасному підвищенні абсолютного числа CD8+ ($p<0,05$) і CD23+ ($p<0,05$). Ці дані свідчать про наявність клітинної імуносупресії, обумовленої, видно, негативним впливом хронічної урогенітальної інфекції. Підтвердженням цьому є і достовірне зниження всіх класів імуноглобулінів, але в різному ступені вираженості ($p<0,05$ і $p<0,01$). На особливу увагу заслуговують результати оцінки функціонального стану фагоцитозу, особливо в плані вираженого достовірного зниження ($p<0,01$) індексу завершеності, причому у всіх чотирьох групах. Серед параметрів інтерферонового статусу можна констатувати зниження у декілька разів спонтанної продукції ІФН ($p<0,001$) і ІФН-γ ($p<0,001$). Представлені дані вказують на негативний вплив хронічної урогенітальної інфекції на всі ланки системного імунітету у пацієнток з РФЗШМ. Відсутність достовірних відмінностей між основними чотирма групами підтверджує правильне розділення пацієнток залежно від використовуваної методики для адекватного трактування отриманих результатів.

Таблиця 4.1

Результати імунологічних досліджень до лікування

Показник	Групи пацієнток				
	норма	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
1	2	3	4	5	6
Клітинний імунітет (клітин/мл)					
CD3+	1550,1±15,2	951,7±14,2*	962,8±17,3*	955,2±11,1*	967,3±18,2*
CD4+	975,2±8,1	590,2±8,3*	585,4±9,1*	597,9±7,1*	589,2±8,2*
CD8+	150,9±6,75	250,2±5,6*	255,2±6,4*	241,8±5,7*	262,9±7,3*
CD20+	245,2±21,5	211,7±19,2*	215,5±18,1*	215,9±17,2*	212,2±19,1*
CD23+	250,6±9,5	317,9±5,6*	308,7±4,3*	329,6±6,4*	304,9±4,5*
CD16+	315,8±2,5	219,7±3,8*	245,8±2,5*	237,8±2,3*	225,9±3,5*
Гуморальний імунітет (МО/мл)					
IgG	165,2±3,0	131,4±3,1*	118,9±2,9**	127,9±2,7*	132,8±3,0*
IgM	152,2±2,1	148,9±2,1	127,7±1,8*	108,6±1,5**	136,7±2,9*
IgA	232,8±2,4	134,9±2,2**	168,9±2,6*	145,3±2,4**	151,9±2,3**
Фагоцитоз					
% фагоцитів	82,5±1,4	74,9±1,2*	76,2±1,1*	79,6±1,7	75,1±1,5*
Число фагоцитів	15,2±0,1	11,0±0,1*	10,2±0,1*	9,5±0,1**	10,5±0,9*
Індекс завершеності	1,0±0,07	0,48±0,07**	0,52±0,08**	0,57±0,06**	0,51±0,07**
Абс. число фагоцитів	1500,2±27,1	2410,2±25,7*	2720,7±31,2*	2610,9±27,2*	2790,8±26,2*
Інтерфероновий статус (Од/мл)					
Спонтанна продукція ІФН	2,00±0,05	0,19±0,01***	0,17±0,01***	0,18±0,01***	0,19±0,01***
ІФН-α	384,1±5,7	312,2±7,2*	324,1±4,6*	330,9±5,7*	321,1±5,3*

ІФН-γ	144,2±0,56	34,0±0,5***	38,0±0,5***	35,0±0,5***	37,0±0,7***
Сироватков. ІФН	2,2±0,3	1,9±0,3	2,2±0,3	2,1±0,3	2,1±0,3

Примітки:
1. * – відмінності достовірності при p<0,05
2. ** – відмінності достовірності при p<0,01
3. *** – відмінності достовірності при p<0,001

При оцінці вмісту імуноглобулінів у вагінальних змивах до лікування (табл. 4.2) слід констатувати відсутність достовірних відмінностей у всіх чотирьох групах з боку вмісту IgG (p>0,05) і sIgA (p>0,05) при одночасному підвищенні рівня IgM (p<0,05) і зниженні IgA (p<0,05).

Таблиця 4.2

Рівні імуноглобулінів у вагінальних змивах до лікування

Показник	Групи пацієнток				
	норма	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
IgG, МО/мл	0,69±0,05	0,73±0,05	0,71±0,04	0,76±0,05	0,72±0,06
IgM, МО/мл	0,07±0,01	0,16±0,02*	0,14±0,02*	0,15±0,01*	0,16±0,02*
IgA, МО/мл	0,75±0,03	0,62±0,04*	0,57±0,03	0,66±0,02**	0,59±0,03*
sIgA, мг/мл	0,015±0,001	0,013±0,001	0,014±0,002	0,012±0,001	0,013±0,002

Примітка.
* – відмінності достовірності при p<0,05

Такий дисбаланс з боку показників місцевого захисту свідчить про зниження специфічного захисту у вагінальному відокремлюваному при РФЗШМ.

Ми вважали за доцільне вивчити основні біохімічні показники у вагінальному відокремлюваному (табл. 4.3 і 4.4).

При цьому достовірних відмінностей по основних групах ми не спостерігали (p>0,05).

Таблиця 4.3

Біохімічні показники піхвової рідини до лікування в 1-й і 2-й групах

Показник	Групи пацієнток		
	норма	1 n=30	2 n=30
pH (од.)	5,98±0,11	5,87±0,12	5,92±0,15
Загальний білок (г/л)	2,55±0,02	2,53±0,03	2,57±0,05
Сечовина (ммоль/л)	14,23±0,22	10,41±0,32*	10,33±0,35*
Глюкоза (ммоль/л)	1,88±0,03	0,82±0,04*	0,87±0,06*
Молочна кислота (мкмоль/л)	4,29±0,24	4,30±0,26	4,32±0,22
Пировіноградна кислота (мкмоль/л)	0,154±0,004	0,153±0,005	0,157±0,006
Лактат/піруват	27,8±0,5	22,4±0,6*	21,9±0,8*
ЛДГ (од/л)	415,1±14,9	350,8±13,7*	344,7±12,1*

Примітка.

* – відмінності достовірності при p<0,05

Таблиця 4.4

Біохімічні показники піхвової рідини до лікування в 3-й і 4-й групах

Показник	Групи пацієнток		
	норма	3 n=30	4 n=30
1	2	3	4
pH (од.)	5,98±0,11	5,82±0,14	5,95±0,17
Загальний білок (г/л)	2,55±0,02	2,54±0,03	2,56±0,05
Сечовина (ммоль/л)	14,23±0,22	10,33±0,31*	10,22±0,25*
Глюкоза (ммоль/л)	1,88±0,03	0,82±0,04*	0,87±0,06*
Молочна кислота (мкмоль/л)	4,29±0,24	4,28±0,22	4,27±0,24
Пировіноградна кислота (мкмоль/л)	0,154±0,004	0,151±0,004	0,152±0,005
Лактат/піруват	27,8±0,5	22,1±0,7*	21,7±0,5*
ЛДГ (од/л)	415,1±14,9	351,7±13,2*	346,9±12,5*

Примітка

– відмінності достовірності при $p<0,05$

Серед основних аспектів загальної тенденції можна виділити достовірне зниження вмісту сечовини ($p<0,05$); глюкози ($p<0,05$); ЛДГ ($p<0,05$), а також співвідношення лактат/піруват ($p<0,05$). Ці дані вказують про зниження системи місцевого захисту у вагінальному відокремлюваному у пацієнток РФЗШМ.

На завершальному етапі ми вивчили особливості мікрофлори статевих шляхів (табл. 4.5). При цьому слід констатувати істотний рівень кандидозної інфекції (від 30,0 % до 43,3 %); епідермального стафілокока (від 10,0 % до 13,3 %) і ентерококів (по 10,0 % в кожній групі). Отримані результати вказують на

необхідність проведення специфічної підготовки до подальшого лікування пацієнток РФЗШМ.

Таблиця 4.5

Особливості мікрофлори статевих шляхів до лікування

Мікроорганізми	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
Біфідобактерії	24 (80,0%)	25 (83,3%)	23 (76,7%)	24 (80,0%)
Лактобактерії	22 (73,3%)	21 (70,0%)	23 (76,7%)	22 (73,3%)
Клебсієла	1 (3,3%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Стафілококк епідермальний	4 (13,3%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)
Стрептококи	3 (10,0%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	3 (10,0%)
Ентерококи	3 (10,0%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)
Гриби роду Candida	11 (36,7%)	9 (30,0%)	13 (43,3%)	11 (36,7%)

Таким чином, у пацієнток РФЗШМ наголошується дисбаланс з боку клітинного і гуморального імунітету, а також декомпенсовані зміни функціонального стану фагоцитозу і цитокінового статусу. На нашу думку, це обумовлено негативним впливом хронічної урогенітальної інфекції, що підтверджується високою частотою обсіменіння статевих шляхів патогенною і умовно-патогенною мікрофлорою. Отримані результати є обґрунтуванням для проведення специфічної підготовки з обов'язковим використанням імунокорекції і санації статевих шляхів.

РОЗДІЛ 5
ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

Розв’язання клінічних ознак захворювання у всіх обстежених хворих спостерігалося протягом 2-4 тижнів від початку лікування і нормалізацією картини мазків зшкрібного матеріалу з уретри, піхви, ЦК: зменшенням числа лейкоцитів, кількості слизу, зникненням дріжджового мицелія, зменшенням числа коків, дрібних паличок, появою великої кількості лактобактерій. Елімінація патогенного агента, що встановлюється на підставі ПЛР, була досягнута у майже всіх пацієнток, включених в обстеження протягом 6 тижнів після початку лікування, що свідчить про ефективність індивідуально проведеного лікування. У поодиноких випадках при позитивній ПЛР-реакції на тлі відсутності клінічних ознак інфекції після проведеної антибіотикотерапії проводилося повторне лікування з використанням інших антибіотиків до досягнення негативації результатів ПЛР-діагностики.

За результатами проведеного комплексного лікування фонових захворювань ШМ і УГІ через 3 місяці від початку дослідження нами були проведені повторні дослідження стану імунного статусу, місцевого імунітету, мікробіоценозу піхви у всіх обстежених хворих.

При зіставленні отриманих даних після проведеного лікування у більшості обстежених хворих удалося добитися нормалізації порушень Т-клітинної ланки імунітету. При цьому найбільшу ефективність мала терапія, отримана пацієнтками в групах 2 і 4, включаюча імунотропну терапію. Основні кількісні показники імунного статусу після проведеного комплексного лікування показані нижче в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Результати імунологічних дослідженьчерез 3 місяці

Показник	Групи пацієнток				
	норма	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
1	2	3	4	5	6
Клітинний імунітет (клітин/мл)					
CD3+	1550,1±15,2	955,9±13,9*	1562,8±17,3	959,2±10,1*	1567,3±18,2
CD4+	975,2±8,1	569,2±9,3*	975,4±9,3	592,9±7,3*	979,2±8,2
CD8+	150,9±6,75	248,2±5,6*	155,2±7,4	241,8±5,7*	152,9±5,3
CD20+	245,2±21,5	214,7±19,3*	243,5±18,1	215,3±17,5*	242,2±19,5
CD23+	250,6±9,5	319,9±5,9*	248,7±4,9	323,6±6,7*	244,9±4,9
CD16+	315,8±2,5	218,7±3,6*	317,8±2,9	221,8±2,9*	312,9±3,7
Гуморальний імунітет (МО/мл)					
IgG	165,2±3,0	133,4±3,4*	168,9±2,8	129,8±2,8*	162,8±3,7
IgM	152,2±2,1	149,9±2,4	151,7±1,9	148,9±1,5	154,7±2,9
IgA	232,8±2,4	164,9±2,2*	233,9±2,6	175,3±2,4*	231,9±2,3
Фагоцитоз					
% фагоцитів	82,5±1,4	74,8±1,2*	81,2±1,1	75,6±1,7*	83,1±1,5
Число фагоцитів	15,2±0,1	11,2±0,5*	15,1±0,8	11,5±0,6*	15,5±0,9
Індекс завершеності	1,0±0,07	0,68±0,06*	0,98±0,08	0,67±0,06*	0,99±0,07
Абс.число фагоцитів	1500,2± 27,1	2408,2± 23,7*	1520,7± 21,2	2650,9± 22,2*	1509,8± 16,2
Інтерфероновий статус (Од/мл)					
Спонтанна продукція	2,00±0,05	0,55±0,02 **	1,27±0,09 *	0,58±0,04 **	1,29±0,08 *
ІФН-α	384,1±5,7	317,2±7,7*	382,1±4,9	320,9±5,2*	381,1±5,5
ІФН-γ	144,2±0,5 6	74,0±1,5**	105,0±5,5*	75,0±4,5**	107,0±5,7*

Сироватков. ІФН	2,2±0,3	1,9±0,3	2,1±0,3	2,0±0,3	2,2±0,3

Примітки:

1. * < 0,05;
2. ** < 0,01;
3. *** < 0,001

Отримані результати свідчать про менш виражені достовірні відмінності між показниками різних груп при додатковому включенні в комплексне лікування імунотропної терапії. Особливо наочно це є видимим з боку параметрів клітинного і гуморального імунітету, фагоцитозу і інтерферонового статусу.

У табл. 5.2 представлені результати дослідження імуноглобулінів у вагінальнихзмивах через 3 місяці лікування.

Таблиця 5.2

Рівні імуноглобулінів у вагінальних змивах через 3 місяця лікування

Показник	Групи пацієнток				
	норма	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
IgG, МО/мл	0,69±0,05	0,72±0,05	0,73±0,04	0,74±0,05	0,73±0,06
IgM, МО/мл	0,07±0,01	0,15±0,02*	0,08±0,01	0,14±0,01*	0,08±0,01
IgA, МО/мл	0,75±0,03	0,61±0,04 *	0,77±0,05	0,62±0,02 *	0,76±0,06
sIgA, мг/мл	0,015± 0,001	0,014± 0,001	0,013± 0,002	0,015± 0,001	0,014± 0,002

Примітка. * – відмінності достовірності при p<0,05

Основними особливостями отриманих результатів є достовірне зниження рівня імуноглобулінів М і А (p<0,05) у

пацієнток 1-ї і 3-ї груп, де використовувалися лише фізичні чинники дії. При додатковому вживанні імунотропної терапії (2-а і 4-а група) достовірні відмінності контрольною групою були відсутні (p>0,05).

Серед широкого спектру біохімічних показників у вагінальних змивах (табл. 5.3) слід вказати на достовірне зниження вмісту сечовини (p<0,05), глюкози (p<0,05), співвідношення лактат/пируват (p<0,05) і ЛДГ у пацієнток 1-ї групи (лазерокоагуляція). В порівнянні з цим додаткове вживання імунотропної терапії дозволило попередити достовірні зміни з боку параметрів, що вивчалися.

Таблиця 5.3

Біохімічні показники піхвової рідини через 3 місяці лікування в 1-ї і 2-ї групах

Показник	Групи пацієнток		
	норма	1 n=30	2 n=30
pH (од.)	5,98±0,11	5,89±0,12	5,96±0,15
Загальний білок (г/л)	2,55±0,02	2,52±0,03	2,58±0,05
Сечовина (ммоль/л)	14,23±0,22	10,66±0,33*	14,33±0,37
Глюкоза (ммоль/л)	1,88±0,03	0,83±0,05*	1,87±0,07
Молочна кислота (мкмоль/л)	4,29±0,24	4,31±0,26	4,30±0,22
Пировіноградна кислота (кмоль/л)	0,154±0,004	0,155±0,005	0,156±0,006
Лактат/піруват	27,8±0,5	22,7±0,8*	27,9±0,9
ЛДГ (од/л)	415,1±14,9	355,8±13,9*	414,7±12,9

Примітка. * – відмінності достовірності при p<0,05

Аналізуючи зміни основних біохімічних показників у вагінальному секреті через 3 місяці лікування в 3-ї і 4-ї групах (табл. 5.4), можна відзначити, що використання лише кріодеструкції не дозволяє повністю усунути декомпенсовані зміни з боку основних параметрів, а додаткове використання імунотропної терапії нормалізує біохімічні показники, що вивчаються, до рівня контрольної групи (p>0,05).

Таблиця 5.4

Біохімічні показники піхвової рідини через 3 місяці лікування в 3-ї і 4-ї групах

Показник	Групи пацієнток		
	норма	3 n=30	4 n=30
pH (од.)	5,98±0,11	5,85±0,14	5,93±0,17
Загальний білок (г/л)	2,55±0,02	2,53±0,03	2,57±0,05
Сечовина (ммоль/л)	14,23±0,22	10,41±0,39*	14,22±0,29
Глюкоза (ммоль/л)	1,88±0,03	0,84±0,06*	1,87±0,09
Молочна кислота (мкмоль/л)	4,29±0,24	4,27±0,22	4,26±0,24
Пировіноградна кислота (мкмоль/л)	0,154±0,004	0,152±0,004	0,153±0,005
Лактат/піруват	27,8±0,5	22,5±0,9*	27,7±0,9
ЛДГ (од/л)	415,1±14,9	355,9±13,9*	416,9±12,9

Примітка. * – відмінності достовірності при p<0,05

На завершальному етапі тримісячного лікування нами проведена оцінка особливостей мікрофлори статевих шляхів (таблиця 5.5). При цьому можна констатувати у 2-ї і 4-ї групах (додаткове використання імунотропної терапії) високий рівень біфідо- (90,0–93,3 %) і лактобактерій (80,0–83,3 %) при

одночасному зниженні обсіменіння патогенною і умовно-патогенною мікрофлорою.

Таблиця 5.5

Особливості мікрофлори статевих шляхів через 3 місяці лікування

Мікроорганізми	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
Біфідобактерії	24 (80,0%)	27 (90,0%)	23 (76,7%)	28 (93,3%)
Лактобактерії	22 (73,3%)	24 (80,0%)	23 (76,7%)	25 (83,3%)
Клебсієла	1 (3,3%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Стафілокок епідермальний	4 (13,3%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)
Стрептококи	3 (10,0%)	2 (6,7%)	4 (13,3%)	3 (10,0%)
Ентерококи	3 (10,0%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)
Гриби роду Candida	11 (36,7%)	5 (16,7%)	13 (43,3%)	4 (13,3%)

На наступному етапі через 6 місяців від початку лікування декоменсовані зміни з боку імунологічних показників носили мінімальний характер і стосувалися лише 1-ї і 3-ї груп (самостійне використання лазерокоагуляції і кріодеструкції) (табл. 5.6). При цьому відмічено достовірне зниження CD4+ і CD16+ при одночасному збільшенні кількості CD8+. З боку гуморального імунітету в цих групах мало достовірне зниження імуноглобуліну А ($p<0,05$). В порівнянні з цим всі параметри фагоцитозу були без достовірних відмінностей ($p>0,05$). Найбільш виразні зміни зберігалися при оцінці показників інтерферонового статусу у вигляді достовірного зниження спонтанної продукції інтерферону ($p<0,05$), а також вмісту α- і γ-інтерферону ($p<0,05$).

Таблиця 5.6

Результати імунологічних досліджень через 6 місяців

Показник	Групи пацієнток				
	норма	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
Клітинний імунітет (клітин/мл)					
CD3+	1550,1±15,2	1556,9±13,7	1569,8±17,1	1559,2±15,1	1567,3±18,2
CD4+	975,2±8,1	567,2±9,3*	978,4±9,3	572,9±7,1*	977,6±8,1
CD8+	150,9±6,75	246,2±5,6*	157,2±7,4	245,8±5,8*	154,9±5,3
CD20+	245,2±21,5	244,7±19,1	243,5±18,1	245,3±17,2	242,2±19,1
CD23+	250,6±9,5	249,9±5,1	248,9±4,3	243,6±6,1	244,2±4,4
CD16+	315,8±2,5	218,2±3,2*	317,2±2,5	220,4±2,8*	312,3±3,2
Гуморальний імунітет (МО/мл)					
IgG	165,2±3,0	163,4±3,4	168,9±2,8	169,8±7,8	162,8±3,7
IgM	152,2±2,1	149,8±2,4	151,1±1,9	148,9±2,5	152,7±2,3
IgA	232,8±2,4	164,2±2,4*	233,6±2,4	165,3±2,9*	233,2±2,5
Фагоцитоз					
% фагоцитів	82,5±1,4	83,8±3,2	81,9±2,1	82,6±1,9	83,2±1,9
Число фагоцитів	15,2±0,1	14,9±0,9	15,3±0,8	14,5±1,2	15,5±0,9
Індекс завершеності	1,0±0,07	0,98±0,06	0,98±0,08	0,97±0,06	0,99±0,07
Абс.число фагоцитів	1500,2±27,1	1508,2±23,9	1521,7±27,2	1510,9±22,9	1509,8±19,2
Інтерфероновий статус (Од/мл)					
Спонтанна продукція ІФН	2,00±0,05	1,55±0,02*	2,02±0,09	1,58±0,04*	2,01±0,08
ІФН-α	384,1±5,7	319,2±7,5*	382,7±4,6	320,2±5,3*	381,5±5,7
ІФН-γ	144,2±0,56	104,0±6,5*	145,0±5,9	105,0±4,9*	146,0±5,9
Сиров. ІФН	2,2±0,3	2,1±0,2	2,3±0,1	2,2±0,2	2,3±0,1

Примітка: * < 0,05 (p<0,05)

При оцінці основних параметрів місцевого імунітету навіть через 6 місяців від початку лікування відмічено достовірне зниження вмісту імуноглобуліну А у вагінальному секреті в 1-ї і 3-ї групах (p<0,05) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Рівні імуноглобулінів у вагінальних змивах через 6 місяців лікування

Показник	Групи пацієнток				
	норма	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
IgG, МО/мл	0,69±0,05	0,71±0,05	0,72±0,04	0,73±0,05	0,70±0,06
IgM, МО/мл	0,07±0,01	0,09±0,02	0,08±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01
IgA, МО/мл	0,75±0,03	0,62±0,04 *	0,76±0,05	0,63±0,02 *	0,77±0,06
sIgA, мг/мл	0,015± 0,001	0,014± 0,001	0,015± 0,002	0,014± 0,001	0,015± 0,002

Примітка. * – відмінності достовірності при p<0,05

Характерною особливістю отриманих біохімічних параметрів у вагінальному секреті через 6 місяців від початку лікування є відсутність достовірних відмінностей між групами (p>0,05) (табл. 5.8 і 5.9)

Таблиця 5.8

Біохімічні показники піхвової рідини через 6 місяців лікування в 1-ї і 2-ї групах

Показник	Групи пацієнток		
	норма	1 n=30	2 n=30
pH (од.)	5,98±0,11	5,88±0,12	5,95±0,15
Загальний білок (г/л)	2,55±0,02	2,54±0,03	2,57±0,05
Сечовина (ммоль/л)	14,23±0,22	14,66±0,39	14,35±0,33
Глюкоза (ммоль/л)	1,88±0,03	1,85±0,06	1,87±0,07
Молочна кислота (мкмоль/л)	4,29±0,24	4,32±0,26	4,33±0,22
Пировіноградна кислота (кмоль/л)	0,154±0,004	0,156±0,005	0,157±0,006
Лактат/піруват	27,8±0,5	27,7±0,5	27,9±0,9
ЛДГ (од/л)	415,1±14,9	419,8±13,5	414,7±12,9

Примітка. * – відмінності достовірності при p>0,0

Таблиця 5.9

Біохімічні показники піхвової рідини через 6 місяців лікування в 3-ї і 4-ї групах

Показник	Групи пацієнток		
	норма	3 n=30	4 n=30
1	2	3	4
pH (од.)	5,98±0,11	5,89±0,14	5,95±0,17
Загальний білок (г/л)	2,55±0,02	2,56±0,03	2,52±0,05
Сечовина (ммоль/л)	14,23±0,22	14,41±0,35	14,22±0,29
Глюкоза (ммоль/л)	1,88±0,03	1,84±0,07	1,87±0,09
Молочна кислота (мкмоль/л)	4,29±0,24	4,25±0,28	4,26±0,24
Пировіноградна кислота (мкмоль/л)	0,154±0,004	0,155±0,004	0,153±0,005
Лактат/піруват	27,8±0,5	26,9±0,9	27,7±0,9
ЛДГ (од/л)	415,1±14,9	405,9±13,3	416,2±12,3

Примітка. * – відмінності достовірності при p>0,05

Істотних відмінностей з боку мікрофлори статевих шляхів через 6 місяців лікування ми не спостерігали (таблиця 5.10).

Таблиця 5.10

Особливості мікрофлори статевих шляхів через 6 місяців лікування

Мікроорганізми	1	2 n=30	3 n=30	4 n=30
Біфідобактерії	24 (80,0%)	28 (93,3%)	23 (76,7%)	27 (90,0%)
Лактобактерії	22 (73,3%)	23 (76,7%)	21 (70,0%)	24 (80,0%)
Клебсієла	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Стафілокок епідермальний	4 (13,3%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)
Стрептококи	3 (10,0%)	2 (6,7%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)
Ентерококи	3 (10,0%)	1 (3,3%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)
Гриби роду Candida	7 (23,3%)	2 (6,7%)	6 (20,0%)	1 (3,3%)

Отже, додаткове включення імунотропної терапії як стимулятора природної продукції ІФН в комплексне лікування фонових захворювань шийки матки виражено достовірно імунокорегуючи впливало і призводило до нормалізації стану місцевого імунітету.

Тривалість ефекту проведеного комплексного лікування фонових захворювань у поєднанні з ІПСШ була підтверджена в ході контрольного кольпоскопічного дослідження обстежених хворих через 6 місяців від початку лікування (таблиця 5.11).

Таблиця 5.11

Дані порівняльного кольпоскопічного дослідження хворих з фоновими захворювання шийки матки до включення в дослідження і через 6 місяців від початку дослідження

Параметр	1 n=30		2 n=30		3 n=30		4 n=30	
	До	6 міс.	До	6 міс.	До	6 міс.	До	6 міс.
Доброя кісні зміни	30 (100%)	13* (43,3%)	30 (100%)	9* (30,0%)	30 (100%)	15* (50,0%)	30 (100%)	12* (40,0%)
Ацетон-білий епі-телій плоский	6 (20,0%)	2* (6,7%)	6 (20,0%)	-	5 (16,7%)	1* (3,3%)	6 (20,0%)	-
Пункту-ація	12 (40,0%)	4* (13,3%)	11 (36,7%)	-	10 (33,3%)	3* (10,0%)	12 (40,0%)	-
Мозаїка	5 (16,7%)	2* (6,7%)	6 (20,0%)	-	10 (33,3%)	3* (10,0%)	12 (40,0%)	-
Лейкопла кія тонка	12 (40,0%)	5* (16,7%)	15 (50,0%)	-	11 (36,7%)	6* (20,0%)	14 (46,7%)	-
Йоднега-тивна зона	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	-
Типові судини	-	-	-	-	-	-	-	-
«Грубі» зміни	1 (3,3%)	-	2 (6,7%)	-	2 (6,7%)	-	1 (3,3%)	-

Через рік від початку дослідження аномальні кольпоскопічні картини не були виявлені ні в однієї пацієнтки, що отримувала додаткову імунотропну терапію. Схожі результати були отримані при повторному цитологічному дослідженні.

У багатьох хворих у всіх групах, що отримували комплексну терапію, спостерігалася позитивна динаміка морфологічних показників, аж до повного одужання Проте деяких пацієнток груп 1 і 3 мали місце рецидиви фонових захворювань і погіршення стану Крім того, у двох пацієнток (по одній з груп

2 і 4) була виявлена алергічна реакція у вигляді свербіння гіперемії слизової оболонки, що потребувала тимчасового припинення прийому імунотропної терапії.

Результати проведених цитологічних досліджень представлені в табл. 5.12. Виходячи отриманих результатів ми констатували відсутність в 2-ї і 4-ї групах (додаткове використання імунотропної терапії) цитограм запалення, койлоцитозу і внутрішньоплазматичних включень.

Таблиця 5.12

Результати цитологічного обстеження хворих з рецидивуючими фоновими захворюваннями шийки матки до лікування і через 6 місяців від початку лікування

Параметр / Група	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
Після лікування				
1	2	3	4	5
Цитограма запалення	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-
Проліферація цилінд-ричного епітелія	3 (10,0%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)
Метаплазія плоского епітелія	2 (6,7%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Гіперкератоз	3 (10,0%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)
Койлоцитоз	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-
Внутрішньоплазматичні включення	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-
Цитограма запалення	11 (36,7%)	10 (33,3%)	12 (40,0%)	13 (43,3%)
Проліферація циліндричного епітелія	10 (33,3%)	9 (30,0%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)
Метаплазія плоского епітелія	7 (23,3%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)
Гіперкератоз	9 (30,0%)	9 (30,0%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)
Койлоцитоз	4	5 (16,7%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)
Внутрішньоплазматичне включення	5 (16,7%	4 (13,3%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)

Решта всіх варіантів цитологічних результатів мала місце в поодиноких випадках.

Нижче приведена порівняльна характеристика ефектів від дії лазерокоагуляції і кріодеструкції без і у поєднанні з імунотропною терапією (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Порівняльна характеристика ефектів різних методів лікування

Параметр / Группа	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
1	2	3	4	5
Кількість операцій	30	30	30	30
Мінімальний термін загоєння ран, доба	21	14	32	24
Максимальний термін загоєння ран, доба	32	21	46	36
Середня тривалість загоєння ран, доба	24,8 ±1,1	17,2 ±1,3*	36,1 ± 2,4**	30,6±2,4
Кількість ускладнень (абсолютно)	-	2 (6,7%)	1 (3,3%	-

Примітки:

1. * – p<0,05 (при порівняні з 1-ю і 3, 4-ю групами)

2. ** – p<0,05 (при порівнянні з 1-ю групою)

Спільною властивістю як лазерокоагуляції, так і кріодеструкції є можливість уникнути щоденних обробок післяопераційної рани. В цілому для зменшення запальної реакції і зниження ризику розвитку ускладнень (приєднання вторинної інфекції) хворим зфоновими захворюваннями шийки після проведення хірургічного втручання рекомендується призначення антибактеріальної терапії.

В порівнянні з традиційним хірургічним лікуванням як лазерокоагуляція, так і кріодеструкція характеризуються менш

вираженою запальною реакцією навколишніх тканин, скороченим терміном загоєння рани і тоншим і малопомітним рубцем після проведення відповідних маніпуляцій. Рани шийки матки, нанесені лазерокоагулятором, характеризуються до п'ятої доби вже закінченою епітелізацією дефекту, мінімальним некрозом, слабковираженою запальною реакцією в тканинах, слабким розвитком грануляційної тканини. Період загоєння після лазерокоагуляції варіював від 15 до 30 діб, а після кріодеструкції — від 20 до 45 діб, при цьому відносна кількість ускладнень була також достовірна менше серед пацієнток 2-ї і 4-ї груп.

Слід зазначити, що при проведенні лікування з лазерокоагуляції і кріодеструкції ні в одному випадку не було грубих опікових струпів, краї рани були чіткі. Кровотеч при проведенні маніпуляцій не виявлено. Рана була суха, не було рясного серозного відокремлюваного, характерного для інших методів лікування. Загоєння відбувалося під фібриновою плівкою, яка мимоволі відділяється через 7–9 днів. Не було необхідності в додатковій обробці раневої поверхні ШМ препаратами для поліпшення репарації, загоєння. Як правило, протягом перших 7–10 днів проходиланеповна епітелізація, надалі через 7–10 днів у більшості тих хворих, що отримували комплексну терапію, спостерігалася епітелізація. Повна епітелізація відзначалася, як правило, на 17–21 день при комплексній терапії і на 24–30 день — при ізольованому лікуванні. Примітно, що при використанні лазерокоагуляції була відмічена повна епітелізація навіть після ексцизії гіпертрофованої, рубцювато-зміненої ШМ. Слід зазначити, що загоєння після видалення кандилом, папилом в середньому

складало близько 5 днів, тому ці результати виключені. При обстеженні через три місяці у двох (6,7 %) пацієнток 2-ї групи було виявлено рецидивування процесу — лейкоплакії ШМ. Їм була проведена повторна лазерокоагуляція без ускладнень. Віддалені результати через 6 місяців показали відсутність рецидивів. В інших групах (1-а і 3-а) рівень рецидивів був вищий (10,0 %).

Серед всіх типів ускладнень від лазерокоагуляції і кріодеструкції у хворих зрізними формами РФЗШМ переважали такі ускладнення, як незначні кров'яні виділення із статевих шляхів після проведеного лікування. Проте їх частка була достовірно нижче у хворих, які отримували додатково імунотропну терапію, що свідчить про імунорегуляторну дію даних препаратів, сприяючих прискореній нормалізації типових місцевих реакцій на хірургічну дію, включаючи набряк, місцеву інфільтрацію і тому подібне.

В цілому, як випливає з представлених даних, ефективність і безпека комплексного фізіо- і імунотропного лікування була достовірно вище в порівнянні з ізольованими методиками.

Таким чином, як показали результати проведених досліджень, комплексний підхід до рішення складної задачі додатковим включенням імунотропної терапії дозволяє підвищити ефективність лікування і знизити частоту рецидивування. Це дозволяє рекомендувати дану методику для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

РОЗДІЛ 6

Аналіз і узагальнення досліджень

Діагностика вивчуваної патології ШМ є достатньо складним питанням, що потребує комплексного підходу [22, 41]. Верифікацію діагнозу РФЗШМ ми проводили на підставі комплексного обстеження з використанням традиційних клінічних прийомів, загальноприйнятих і спеціальних лабораторних методів дослідження, інструментальних даних, а також з врахуваннямрезультатів динамічного спостереження за хворими. Діагноз у всіх хворих відповідав клініко-морфологічним критеріям класифікації ВООЗ X перегляду (1995 р.) Міжнародної статистичної класифікації хвороб (МКХ-X, 1992) оновлена Міжнародною асоціацією по патології ШМ і кольпоскопії в Барселоні в 2003 р., відносився до запальних хвороб ШМ — N 72.0 (ерозія, ектопія цервіцитом, ендоцервіцит), лейкоплакії ШМ (N 88.0). Діагноз був підтверджений за допомогою розширеної кольпоскопії, цитологічним і гістологічними дослідженнями матеріалу біопсії: 1) кольпоскопічна картина, відповідна «ніжним», «грубим» змінам епітелію; 2) зміна шаруватості і диференціювання клітин ектоцервікса.

Згідно з даними сучасної літератури патологія ШМ може розвиватися у всіх вікових категоріях [30, 32]. Вік пацієнток коливався від 20 до 35 років. Середній вік обстежених жінок в 1-й групі складав 24,3±0,6 років; у 2-й — 25,1±0,3; у 3-й — 24,8±0,5 і в 4-й — 25,3±0,7 років. Більшість жінок всіх чотирьох груп знаходилася у віці від 20 до 29 років (81,7 %). Серед

обстежених молоді жінки (20–22 роки) складали 8,3 % і старше 30 років — 10,0 % відповідно.

В умовах сьогодення спадковість відіграє велике значення у вивченні патології ШМ [59, 79]. При вивченні онкологічної обтяженої було виявлено наступне: 120 обстежених пацієнток 17 (14,2 %) наголошувалася наявність гінекологічних онкологічних захворювань у найближчих родичів, зних 9 (7,5 %) — рак молочної залози. При вивченні соматичної онкологічної спадковості у 21 (17,5 %) пацієнтки родичі страждали на те або інше онкологічне захворювання, найчастіше рак легені, а також рак прямої кишки, рак кишечника, щитовидної залози, шлунку, підшлункової залози, рак сечового міхура, рак горла, рак передміхурової залози.

З числа перенесених соматичних захворювань переважають гострі респіраторні вірусні захворювання (від 80,0 % до 90,0 %); дитячі інфекції (від 90,0 % до 96,7 %), а з неінфекційних — захворювання шлунково-кишкового тракту (від 16,7 % до 23,3 %) у всіх чотирьох групах відповідно. Крім того, при обстеженні жінок всіх груп діагностована інша екстрагенітальная патологія: захворювання серцево-судинної системи (13,3 % і 16,7 %), органів сечовиділення (6,7 % і 10,0 %), ендокринної системи (3,3 % і 6,7 %), ЛОР-органів (6,7 % і 13,3 %) і дихальної системи (3,3 % і 6,7 % відповідно), що співпадає з даними сучасної літератури про суттєву роль екстрагенітальної патології в генезі патології ШМ [85, 106].

В анамнезі обстежуваних жінок наголошено на 22 (18,3 %) оперативних втручаннях з приводу екстрагенітальної патології: апендектомія (10 — 8,3 %), тонзилектомія (7 — 5,8 %),

холецистектомія (4 — 3,3 %) і секторна резекція молочної залози (1 — 0,8 %).

Вік настання менархе коливався в межах від 12 до 17 років. Середній вік настання менархе складав 12,9±0,3 і достовірно не відрізнявся по групах. Пізнє настання менархе було у 2 (1,7 %) пацієнток, нерегулярний менструальний цикл і хворобливі менструації спостерігалися у 3 (2,5 %) жінок. Для решти пацієнток були характерні регулярні, помірні, безболісні менструації тривалістю 3-7 днів. Тривалість менструального циклу коливалася в межах від 23 до 35 днів.

У плані загальних закономірностей розвитку пухлинного процесу в даний час особливу увагу приділяють характеристиці місцевих змін, які передують розвитку диспластичних процесів і розглядаються як важливий ендогенний чинник місцевого характеру, сприяючий розвитку раку [109, 112].

З анамнезу обстежуваних жінок встановлено ряд перенесених гінекологічних захворювань, що має суттєве значення в генезі патології ШМ [131, 162]. У структурі гінекологічних захворювань звертає на себе увагу високий відсоток перенесених запальних захворювань геніталій (сальпінгоофорит 23,3 % і 26,7 %); порушення мікробіоценозу статевих шляхів (від 50,0 % до 60,0 % відповідно); порушення менструальної функції (від 13,3 % до 20,0 %) і лейоміома матки (від 10,0 % до 16,7 %). Решта всіх варіантів генітальної патології зустрічалася в поодиноких випадках (від 3,3 % до 6,7 %). Крім того, були прооперовані з приводу гінекологічної патології 7 (5,8 %) обстежуваних пацієнток. Аднексектомії (з приводу кісти яєчника) були проведені п’яти (4,2 %) жінкам і тубектомія (з приводу позаматкової вагітності — двом (1,7 %).

Вік початку статевого життя коливався в межах від 16 до 23 років. Середній вік початку статевого життя складав 18,2±0,4 року у всіх групах. Більшість жінок наголошувала на початку статевого життя у віці від 18 до 22 років (90,0 %). Ранній початок статевого життя до 18 років був 6,7 % жінок і після 23 років — лише у 3,3 % пацієнток. Отримані результати співпадають з даними сучасної літератури [173, 212] про середній вік початку статевого життя у пацієнток з наступною гінекологічною патологією.

Для розвитку патологічних змін ШМ велике значення мають використовувані методи профілактики непланованої вагітності [170, 209]. Так, згідно з отриманими нами результатами, більшість обстежених пацієнток застосовувала різні методи контрацепції (86,7 %). Частіше за інші використовувався механічний спосіб (презерватив) — в 43,3 % випадків; гормональний спосіб контрацепції застосовували тільки 13,3 % пацієнток, а внутрішньоматкові контрацептиви використовували 10,0 % жінок. Решта 20,0 % пацієнток застосовували біологічний календар і посткоїтальну контрацепцію.

Виходячи з результатів репродуктивного анамнезу, слід відмітити що у більшості пацієнток всіх чотирьох груп (73,3 %) в анамнезі були 1 і 2 пологів, а також артифіційні аборти (від 40,0 % до 46,7 %). Жінок з нереалізованим репродуктивним анамнезом було, відповідно, від 10,0 % до 16,7 % по групах. Мимовільні переривання вагітності мали місце лише в поодиноких випадках (від 3,3 % до 10,0 %). Серед ускладнень попередніх вагітностей у всіх групах відповідно спостерігалися: ранній гестоз легкого і середнього ступеня — (від 6,7 % до 20,0 %); прееклампсія легкого і середнього ступеня — (від

28,3 % до 33,3 %); загроза переривання вагітності (від 35,0 % до 41,0 %); порушення мікробіоценозу статевих шляхі — (від 36,7 % до 43,8 %) і гестаційна анемія — (від 40,0 % до 48,6 %). Пологи закінчилися в строк у більшості (93,3 %) жінок у всіх групах. Пологи ускладнилися невчасним вилиттям навколоплідних вод (від 38,3 % до 40,0 %); аномаліями пологової діяльності (від 13,3 % до 15,4 %) і травмами ШМ (від 12,5 % до 16,3 %). Ці дані дозволяють погодитися з думкою ряду авторів [22, 30] про наявність обтяженого репродуктивного анамнезу у жінок з патологією ШМ, особливо в плані травматизації ШМ при розродженні, що в наших спостереженнях мало місце від 12,5 % до 16,3 % спостережень.

Велика частина хворих, включених в дослідження, себе практично здоровими, не передбачали лікуватися і звертались за лікарською допомогою у зв'язку із затримкою місячних, за довідкою про стан здоров'я, за направленням на аборт або при проходженні профілактичного огляду.

Достатньо цікавим є той факт, що тільки 20,8 % пацієнток пред'являли специфічні скарги, характерні для патологічних змін ШМ. При вивченні клінічних проявів у більшості обстежених жінок не удалося виявити будь-яких відхилень в самопочутті. Основні скарги серед обстежених хворих включали скарги на гіперсекрецію, на патологічні виділення, а також нетипові скарги. В цілому слід зазначити, що при аналізі скарг будь-яких патогномонічних для даної патології ознак виявити не удалося, що відповідає літературним даним [32, 41].

Ми детально вивчили характер скарг пацієнток. При цьому їх відсутність мала місце у кожної другої пацієнтки (50,8 %), а вкожному четвертому випадку (24,2 %) вони були

нехарактерними. Серед останніх найчастіше був больовий синдром, який порушував самопочуття і примушував звертатися до лікаря, спостерігався 17 (14,2 %) хворих. Найчастіше болі локалізувалися внизу живота, в попереку інколи в епігастральній області, носили непостійний характер. У деяких пацієнток болі спостерігалися протягом тривалого періоду. Серед нехарактерних скарг можна відзначити також свербіння зовнішніх статевих органів, меноррагії, часте сечовипускання. Особливо слід виділити скарги хворих на гіперсекрецію, яка була відмічена 16 (13,3 %) хворих. В цілому пацієнтки пред'являли скарги на виділення із статевих шляхів різного характеру, при цьому переважали білі молочного кольору інколи прозорі з неприємним запахом. Скарги на патологічні виділення відмічено у 14 (11,7 %) обстежених хворих, сюди ми віднесли скарги на гноєвидні білі і контактні сукровичні виділення. Такий спектр клінічних проявів вивчуваної патології ШМ представлено також і в сучасній літературі [59, 79].

Безумовно, особливий інтерес представляє тривалість РФЗШМ. Так, ектопія ШМ найчастіше (55,1 %) мала місце від 1 до 5 років, також як і лейкоплакія (56,5 %) і папілома ШМ (57,1 %).

Дані візуального і пальпаторного дослідження, проведеного за допомогою дзеркал в ході бімануального гінекологічного дослідження, приведені нижче. У кожній групі з приблизно однаковою частотою зустрічалися пацієнти з мінімальними, вираженими і підозрілими змінами, що було пов'язане з приблизно однаковою частотою ектопії ШМ, яка зустрічається, лейкоплакії ШМ, папіломи ШМ.

Слід зазначити, що у обстежених хворих практично не спостерігалося підвищеної кровоточивості і ранимої слизової ШМ, яка зазвичай спостерігається без вживання будь-яких проб на еластичність тканини при проведенні гінекологічного огляду у хворих диспластичними процесами ШМ [81, 85].

Аналіз візуальних змін вказує на відсутність видимих ознак, підозрілих на ракові зміни, що вказуєна правильність відбору груп хворих. У більшості обстежених хворих у всіх обстежених групах наголошувалися незначні зміни епітелію ШМ (49,2 %). Деформація ШМ також спостерігалася зприблизно однаковою частотою у всіх групах (7,5 %).

Дані пальпаторного дослідження ШМ свідчать, що практично у всіх пацієнток (від 76,7 % до 86,7 %) були відмічені пальпаторні зміни, серед яких частіше було діагностовано гіпертрофію ШМ (від 40,0 % до 46,7 %) в порівнянні з її деформацією (від 6,7 % до 10,0 %) і ущільненням (23,3 % до 30,0 %).

Найпоширенішим методом клінічної діагностики, доповнюючим огляд ШМ в дзеркалах, є дворучне гінекологічне дослідження. Зіставлення проводилося з даними форми, величини і консистенції ШМ, характерними для нормального гінекологічного статусу. У багатьох пацієнток наголошувалися деформація, гіпертрофія і ущільнення шийки незначного ступеня а також атрофія і укорочення шийки. відмінностей між групами обстежених хворих не наголошувалося, це також вказує на репрезентативність зроблених вибірок пацієнток, що відповідає вимогам доказової медицини.

Результати кольпоскопічного дослідження обстежених пацієнток показали наявність доброякісних кольпоскопічних змін на тлі вагініту, відповідних фоновим захворюванням ШМ, у всіх обстежених хворих. Крім того, у 36,7–40,0 % обстежених жінок була виявлена аномальна кольпоскопічна картина — ніжна і груба «пунктація» і «мозаїка», тонка лейкоплакія. При цьому ми практично не відзначали відношення грубих змін епітелію, що відхиляються від норми, до зони трансформації.

При цитологічному дослідженні частіше виявлялися ознаки запалення, плоскоклітинної метаплазії, проліферації циліндрового епітелію. Внутрішньопризматичні включення півмісяцевої форми є патогномонічною ознакою при хламідіозі, а койлоцитоз вважається патоспецифічною морфологічною ознакою [96, 142].

Аналізуючи результати клінічного обстеження пацієнток з фоновими захворюваннями ШМ, страждаючих урогенітальною інфекцією (УГІ), слід сказати, що поєднання цих захворювань може виникати у жінок в будь-якому віці, проте велика цих хворих знаходиться в соціально активному, репродуктивному віці. Можливу роль в розвитку фонових захворювань відіграють часта зміна статевого партнера, наявні запальні захворювання геніталій, а також, можливо, наявні ендокринні захворювання і імунні порушення.

Звертає увагу, що багато пацієнток практично не пред’являли скарг, тому виявлення хворих з даною патологією має бути активним. Крім того, слід зазначити відсутність патогномонічних скарг, тобто захворювання протікає безсимптомно або малосимптомно. Ми вважаємо що звичайний гінекологічний огляд недостатньо інформативний для думки

про характер процесу. Для отримання чіткішої і об'єктивнішої інформації необхідні додаткові методи: розширена кольпоскопія і морфологічні методи дослідження, які є найбільш інформативними на сучасному етапі [16, 45].

На сучасному етапі багато авторів віддає перевагу прицільній біопсії [96, 142], яку ми проводили у всіх пацієнток. При цьому у жінок, які мали «грубі» кольпоскопічні зміни на цитограмі, виявлена метаплазія плоского епітелію. У гістологічному матеріалі у цих хворих виявлені ознаки, що вказують на слабку і помірну дисплазію. Клітинний атипізм в багатошаровому плоскому епітелії виявлявся сукупністю ядерних порушень, змінами ядерної цитоплазми співвідношення, поліморфізмом, почастішанням мітозів і змін в цитоплазмі, які спостерігалися у всіх обстежених хворих з цією патологією.

Враховуючи, що в наше обстеження були включені пацієнти з РФЗШМ — первинним був кольпоскопічний діагноз. При діагностиці дисплазії ШМ різного ступеня як результат хронічного, рецидивуючого процесу, ми виключили даних жінок з нашої роботи, так як, за даними сучасної літератури, це є предметом для окремих досліджень [16, 99, 148].

Отримані результати клініко-гістологічних паралелей вказують на переважання цитологічних ознак метаплазії плоского епітелію (від 16,7 % до 23,3 %), що є достатньо важливим моментом для виробки тактики ведення таких пацієнток.

Отже, як свідчать результати проведеної клінічної характеристики, групи пацієнток були підібрані відповідно до мети і завдань наукового дослідження, що дозволяє отримати

об'єктивні результати при використанні різних лікувально-профілактичних методик.

На наступному етапі нашої наукової роботи представлені результати лабораторного обстеження пацієнток до лікування.

Як свідчать отримані дані, у пацієнток основних груп мали місце достовірні відмінності з боку більшості імунологічних показників. На особливу увагу заслуговує достовірне зниження ряду параметрів клітинного імунітету: CD3+ ($p<0,05$); CD4+ ($p<0,05$); CD20+ ($p<0,05$) і CD16+ ($p<0,05$) при одночасному підвищенні абсолютного числа CD8+ ($p<0,05$) і CD23+ ($p<0,05$). Ці дані свідчать про наявність клітинної імуносупресії, обумовленої, видно, негативним впливом хронічної урогенітальної інфекції, що також відмічено в літературі останніх років [32, 209]. Підтвердженням цьому є і достовірне зниження всіх класів імуноглобулінів, але в різному ступені вираженості ($p<0,05$ і $p<0,01$).

На особливу увагу заслуговують результати оцінки функціонального стану фагоцитозу, особливо в плані вираженого достовірного зниження ($p<0,01$) індексу завершеності, причому у всіх чотирьох групах. Серед параметрів інтерферонового статусу можна констатувати зниження у декілька разів спонтанної продукції ІФН ($p<0,001$) і ІФН-γ ($p<0,001$). Представлені дані вказують на негативний вплив хронічної урогенітальної інфекції на всі ланки системного імунітету у пацієнток з РФЗШМ. Відсутність достовірних відмінностей між основними чотирма групами підтверджує правильний розподіл пацієнток залежно від використовуваної

методики для адекватного трактування отриманих результатів з дотриманням принципів доказової медицини [51, 125].

Згідно з даними сучасної літератури достатньо інформативними є показники місцевого імунітету, особливо при патології ШМ [112, 170]. Згідно з отриманими нами результатами при оцінці вмісту імуноглобулінів у вагінальних змивах до лікування слід констатувати відсутність достовірних відмінностей у всіх чотирьох групах з боку вмісту IgG ($p>0,05$) і sIgA ($p>0,05$) при одночасному підвищенні рівня IgM ($p<0,05$ і зниженні IgA ($p<0,05$). Такий дисбаланс з боку показників місцевого захисту свідчить про зниження специфічного захисту у вагінальному відокремлюваному при РФЗШМ.

Крім того, ми вважали за доцільне вивчити основні біохімічні показники у вагінальному відокремлюваному. При цьому достовірних відмінностей між основними групами ми не спостерігали ($p>0,05$). Серед основних аспектів загальної тенденції можна виділити достовірне зниження вмісту сечовини ($p<0,05$); глюкози ($p<0,05$); ЛДГ ($p<0,05$), а також співвідношення лактат/піруват ($p<0,05$). Ці дані вказують на зниження системи місцевого захисту у вагінальному відокремлюваному у пацієнток РФЗШМ, що є достатньо важливим для розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів [22, 41].

Безумовно, велике значення має стан мікробіоценозу статевих шляхів, зміни якого є провідними в патогенезі патології ШМ [30, 73, 209]. При цьому слід констатувати суттєвий рівень кандидозної інфекції (від 30,0 % до 43,3 %); епідермального стафілокока (від 10,0 % до 13,3 %) і ентерококів

(по 10,0 % в кожній групі). Отримані результати вказують на необхідність проведення специфічної підготовки до подальшого лікування пацієнток РФЗШМ.

Таким чином, у пацієнток РФЗШМ наголошується дисбаланс з боку клітинного і гуморального імунітету, а також декомпенсовані зміни функціонального стану фагоцитозу і цитокінового статусу. На нашу думку, це обумовлено негативним впливом хронічної урогенітальної інфекції, що підтверджується високою частотою обсіменіння статевих шляхів патогенною і умовно-патогенною мікрофлорою. Отримані результати є обґрунтуванням для проведення специфічної підготовки зобов'язковим використанням імунокорекції і санації статевих шляхів

Розв'язання клінічних ознак захворювання у всіх обстежених хворих спостерігалося протягом 2–4 тижнів від початку лікування і нормалізацією картини мазків зшкрібного матеріалу з уретри, піхви, ЦК: зменшенням числа лейкоцитів, кількості слизу, зникненням дріжджового міцелія, зменшенням числа коків, дрібних паличок, появою великого числа лактобактерій. Елімінація патогенного агента, що встановлюється на підставі ПЛР, була досягнута у майже всіх пацієнток, включених в обстеження протягом 6 тижнів після початку лікування, що свідчить про ефективність індивідуально проведеного лікування. У поодиноких випадках при позитивній ПЛР-реакції на тлівідсутності клінічних ознак інфекції після проведеної антибіотикотерапії проводилося повторне лікування з використанням інших антибіотиків до досягнення негативації результатів ПЛР-діагностики.

За результатами проведеного комплексного лікування фонових захворювань ШМ і УГІ через 3 місяці від початку дослідження нами були проведені повторні дослідження стану імунного статусу, місцевого імунітету, мікробіоценозу піхви у всіх обстежених хворих.

При зіставленні отриманих даних після проведеного лікування у більшості обстежених хворих удалося добитися нормалізації порушень Т-клітинної ланки імунітету. При цьому найбільшою ефективною була терапія, отриманапацієнтками в групах 2 і 4, включаючи імунотропну терапію.

Підтвердженням є результати про менш виражені достовірні відмінності між показниками різних груп при додатковому включенні в комплексне лікування імунотропної терапії. Особливо наочно це є видимим з боку параметрів клітинного і гуморального імунітету, фагоцитозу і інтерферонового статусу.

Основними особливостями отриманих результатів є достовірне зниження рівня імуноглобулінів М і А ($p<0,05$) у пацієнток 1-ї і 3-ї груп, де використовувалися лишефізичні чинники дії. При додатковому вживанні імунотропної терапії (2-а і 4-а група) достовірні відмінності з контрольною групою були відсутні ($p>0,05$). Серед широкого спектру біохімічних показників у вагінальних змивах слід вказати на достовірне зниження вмісту сечовини ($p<0,05$), глюкози ($p<0,05$), співвідношення лактат/піруват ($p<0,05$) і ЛДГ у пацієнток 1-ї групи (лазерокоагуляція). В порівнянні з цим додаткове вживання імунотропної терапії дозволило попередити достовірні зміни з боку параметрів, що вивчалися.

Аналізуючи зміни основних біохімічних показників у вагінальному секреті через 3 місяці лікування в 3-ї і 4-ї групах можна відзначити, що використання лише кріодеструкції не дозволяє повністю усунути декомпенсовані зміни з боку основних параметрів, а додаткове використання імунотропної терапії нормалізує біохімічні показники, що вивчаються, до рівня контрольної групи ($p>0,05$).

На завершальному етапі тримісячного лікування нами проведена оцінка особливостей мікрофлори статевих шляхів При цьому можна констатувати у 2-ї і 4-ї групах (додаткове використання імунотропної терапії) високий рівень біфідо- (90,0–93,3 %) і лактобактерій (80,0–83,3 %) при одночасному зниженні обсіменіння патогенною і умовно-патогенною мікрофлорою.

На наступному етапі через 6 місяців від початку лікування декоменсовані зміни з боку імунологічних показників носили мінімальний характер і стосувалися лише 1-ї і 3-ї груп (самостійне використання лазерокоагуляції і кріодеструкції). При цьому відмічено достовірне зниження CD4+ і CD16+ ($p<0,05$) при одночасному збільшенні кількості CD8+. З боку гуморального імунітету в цих групах мало достовірне зниження імуноглобуліну А ($p<0,05$). В порівнянні з цим всі параметри фагоцитозу були без достовірних відмінностей ($p>0,05$). Найбільш виразні зміни зберігалися при оцінці показників інтерферонового статусу у вигляді достовірного зниження спонтанної продукції інтерферону ($p<0,05$), а також вмісту — α- і γ-інтерферону ($p<0,05$).

При оцінці основних параметрів місцевого імунітету навіть через 6 місяців від початку лікування відмічено достовірне

зниження вмісту імуноглобуліну А у вагінальному секреті в 1-ї і 3-ї групах ($p<0,05$).

Характерною особливістю отриманих біохімічних параметрів у вагінальному секреті через 6 місяців від початку лікування є відсутність достовірних відмінностей між групами ($p>0,05$).

відмінностей з боку мікрофлори статевих шляхів через 6 місяців лікування ми не спостерігали.

Отже, додаткове включення імунотропної терапії в комплексне лікування фонових захворювань ШМ, як стимулятора природної продукції ІФН, виражено достовірно імунокорегуючи впливало і призводило до нормалізації стану місцевого імунітету.

Тривалість ефекту проведеного комплексного лікування фонових захворювань у поєднанні з ІПСШ була підтверджена в ході контрольного кольпоскопічного дослідження обстежених хворих через 6 місяців від початку лікування.

Через рік від початку дослідження аномальні кольпоскопічні картини не були виявлені ні у однієї пацієнтки, що отримували додаткову імунотропну терапію. Схожі результати були отримані при повторному цитологічному дослідженні.

У багатьох хворих у всіх групах, що отримували комплексну терапію, спостерігалася позитивна динаміка морфологічних показників, аж до повногоодужання Проте ряду пацієнток груп 1 і 3 мали місце рецидиви фонових захворювань і погіршення стануКрім того, у двох пацієнток (по одній з груп 2 і 4) була виявлена алергічна реакція у вигляді свербіннягіперемії слизової оболонки, яка потребувала тимчасового припинення прийому імунотропної терапії.

Виходячи з отриманих результатів, ми констатували відсутність в 2-ї і 4-ї групах (додаткове використання імунотропної терапії) цитограм запалення, койлоцитозу і внутрішньоплазматичних включень Решта всіх варіантів цитологічних результатів мала місце в поодиноких випадках.

Спільною властивістю як лазерокоагуляції, так і кріодеструкції є можливість уникнути щоденних обробок післяопераційної рани. В цілому для зменшення запальної реакції і зниження ризику розвитку ускладнень (приєднання вторинної інфекції) хворим фоновими захворюваннями шийки після проведення хірургічного втручання рекомендується призначення антибактеріальної терапії [79, 81].

В порівнянні з традиційним хірургічним лікуванням як лазерокоагуляція, так і кріодеструкція характеризуються менш вираженоюзапальною реакцією навколишніх тканин, скороченим терміном загоєння рани і тоншим і малопомітним рубцем післяпроведення відповідних маніпуляцій. Рани ШМ, нанесені лазерокоагулятором, характеризуються до п’ятої доби вже закінченою епітелізацією дефекту, мінімальним некрозом, слабковираженою запальною реакцією в тканинах, слабким розвитком грануляційної тканини. Період загоєння після лазерокоагуляції варіював від 15 до 30 діб, а після кріодеструкції — від 20 до 45 діб, при цьому відносна кількість ускладнень була також достовірна менше серед пацієнток 2-ї і 4-ї груп.

Слід зазначити, що при проведенні лікування з лазерокоагуляціїі кріодеструкції ні в одному випадку не було грубих опікових струпів, краї рани були чіткі. Кровотеч при проведенні маніпуляцій не наголошувалося. Рана була суха, не

було рясного серозного відокремлюваного, характерного для інших методів лікування. Загоєння відбувалося під фібриновою плівкою, яка мимоволі відділяється через 7–9 днів. Не було необхідності в додатковій обробці раневої поверхні ШМ препаратами для поліпшення репарації, загоєння. Як правило, протягом перших 7–10 днів проходила неповна епітелізація, надалі через 7–10 днів у більшості тих хворих, що отримували комплексну терапію, спостерігалася епітелізація. Повна епітелізація наголошувалася, як правило, на 17–21 день при комплексній терапії і на 24-30 день — при ізольованому лікуванні. Примітно, що при використанні лазерокоагуляції була відмічена повна епітелізація навіть після ексцизіїгіпертрофованої, рубцювато-зміненої ШМ. Слід зазначити, що загоєння після видалення кандилом, папилом в середньому складало близько 5 днів, тому ці результати виключені. При обстеженні через 3 місяці у двох (6,7 %) пацієнток 2-ї групи було виявлено рецидивування процесу — лейкоплакії ШМ. Їм була проведена повторна лазерокоагуляція без ускладнень. Віддалені результати через 6 місяців показали відсутність рецидивів. У інших групах (1-а і 3-я) рівень рецидивів був вищий (10,0 %).

Серед всіх типів ускладнень від лазерокоагуляції і кріодеструкції у хворих з різними формами РФЗШМ переважали такі ускладнення, як незначні кров’яні виділення ізстатевих шляхів після проведеного лікування. Проте їх частка була достовірно нижче у хворих, що отримували додатково імунотропну терапію, що свідчить про спільну імунорегуляторну дію даних препаратів, сприяючих прискореній

нормалізації типових місцевих реакцій на хірургічну дію, включаючи набряк, місцеву інфільтрацію і тому подібне.

В цілому як випливає з представлених даних, ефективність і безпека комплексного фізіо- і імунотропного лікування була достовірно вище в порівнянні з ізольованими методиками.

Таким чином, як показали результати проведених досліджень, комплексний підхід до рішення складної задачі здодатковим включенням імунотропної терапії дозволяє підвищити ефективність лікування і знизити частоту рецидивування. Це дозволяє рекомендувати дану методику для широкого використання в практичній охороні здоров’я.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне обґрунтування щодо підвищення ефективності лікування рецидивуючих фонових захворювань шийки матки на підставі вивчення основних клініко-функціональних, біохімічних, імунологічних і мікробіологічних змін, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

1. Рецидивуючі фонові захворювання шийки матки розвиваються на фоні перенесеного сальпінгоофорит (26,7 %); змін мікробіоценозу статевих шляхів (56,7 %); порушень менструальної функції (16,7 %); лейоміоми матки (13,3 %), а також обтяженого репродуктивного анамнезу — артифіційні аборти (43,3 %) і травматизація шийки матки при розродженні (14,2 %).

2. Специфічна клінічна симптоматика у пацієнток зрецидивуючими захворюваннями шийки матки має місце лише в 20,8 % випадків у вигляді больового синдрому (14,2 %) і патологічних виділень із статевих шляхів причому в 11,7 % спостережень вони носять запальний характер.

3. Макроскопічно рецидивуючі фонові захворювання шийки матки проявляються частіше у вигляді гіпертрофії шийки матки (43,3 %) в порівнянні з її деформацією (10,0 %) і ущільненням (26,7 %). Кольпоскопічно 40,0 % обстежених жінок діагностовано виявлена аномальна кольпоскопічна картина — ніжна і груба «пунктація» і «мозаїка», а також тонка лейкоплакія.

4. У пацієнток з рецидивуючими фоновими захворюваннями шийки матки за рахунок наявності хронічної урогенітальної інфекції має місце дисбаланс усіх ланок системного імунітету:
– достовірне зниження параметрів клітинного імунітету: CD3+; CD4+; CD20+; CD16+; всіх класів імуноглобулінів; індексу завершеності фагоцитозу; спонтанної продукції сироваткового ІФН і ІФН-γ;
– достовірне підвищення абсолютного числа CD8+ і CD23+.
5. При оцінці стану місцевого захисту у вагінальному відокремлюваному при рецидивуючих фонових захворюваннях шийки матки встановлено його пригнічення за рахунок підвищення рівня IgM і зниженні IgA, а також вмісту сечовини; глюкози; лактатдегідрогенази, а також співвідношення лактат/піруват, що відбувається на тлі значного обсіменіння статевих шляхів кандидами (36,7 %); штамами стафілокока (13,3 %) і ентерококами (10,0 %).
6. Ефективність пропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів спостерігається протягом 2–4 тижнів від початку лікування і супроводжується нормалізацією картини мазків з шкрібного матеріалу з уретри, піхви, цервікального каналу, зменшенням числа лейкоцитів, кількості слизу, зникненням дріжджового міцелія, зменшенням числа коків, дрібних паличок, появою великого числа лактобактерій, а також нормалізацією основних показників системного та місцевого імунітету.
7. Використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у пацієнток із РФЗШМ сприяє менш вираженої запальної реакції навколишніх тканин, скороченню терміна загоєння рани, утворенню тонкого і малопомітного

рубця, закінченої епітелізації дефекту вже до п’ятої доби, мінімальному некрозу тканин, слабко виразної запальної реакції і слабкому розвитку грануляційної тканини і повній епітелізації рани через 7–10 днів.

8. Віддалені результати пропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів (до 1 року) свідчать про відсутність аномальної кольпоскопічної картини, мінімальне рецидивування (1 випадок) при одночасній нормалізації мікробіоценозу статевих шляхів і місцевого імунітету.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності лікування фонових рецидивуючих захворювань шийки матки необхідне комплексне використання лазерокоагуляції апаратом «Ліка-хірург» з довжиною хвилі інфрачервоного діапазону 940 та 1470 нм у безперервному, безконтактному режимі з діаметром плями 2–3 мм та потужністю 10–18 Вт у залежності від глибини та поширеності патологічного процесу. Зону коагуляції заздалегідь обробляли фотосенсибілізатором (1%-ний водний розчин метиленового синього), це дало можливість зменшити потужність на 2–4 Вт, час випромінювання на 1/3 та енергетичне навантаження на тканини шийки матки.
2. З метою кріодеструкції апарат «Кріотон-3» методикою двуциклового заморожування, яка полягає в повторному заморожуванні тканини через 10–12 хвилин після першого.
3. З додатковим вживанням імунотропної терапії Ліпоферон по 1 млн один раз на добу 10 днів внутрішньо та спрей Панавір-інлайт інтравагінально 1–2 збризкування на ніч 2–3 тижні та антибактеріальної терапії препаратом Сумамед 500 mg один раз на добу per os 6 днів.
4. Для контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів, що проводяться, необхідне динамічне вивчення основних параметрів місцевого імунітету (стан фагоцитозу, вміст імуноглобулінів М і А, співвідношення лактат/піруват), кольпоскопічної і цитологічної картин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдурасулов Д.М. Злокачественные опухоли у беременных / Д.М. Абдурасулов. — Ташкент: Медицина, 2008. — 175 с.
2. Аветисян Татевик Граировна. Репродуктивная функция женщин после лечения заболеваний шейки матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Т.Г.Аветисян; [Место защиты: ГОУВПО «Московский государственный медико-стоматологический університет»]. — М., 2008. — 118 с.: ил.
3. Автандилов Г.Г. Введение в количественную морфологию. / Г.Г. Автандилов. — М.: Медицина, 2000. — 216 с.
4. Автандилов Г.Г. Медицинская морфология. / Г.Г. Автандилов. — М.: Медицина, 2000. — 296 с.
5. Адамян Р.Т. Сравнительная оценка эффективности цитологического и гистологического методов диагностики онкопатологии эндометрия и слизистой оболочки цервикального канала / Р.Т. Адамян // Вопросы онкологии. — 2009. — Т. 48, № 3. — С. 377–379.
6. Айвазян С.А. Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка даных / С.А. Айвазян, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин. — М.: Финансы и статистика, 2003. — 471 с.
7. Айламазян Л.М. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии / Л.М. Айламазян, И.Т. Рябцева. — СПб.: Гипократ, 2002. — 176 с.
8. Акулина Е.А. Папилломавирус и микроэкология влагалища у больных с фоновой, предопухолевой и

опухолевой патологией шейки матки / Е.А. Акулина // Проблеми медичної науки та освіти. — 2011. — № 2. — С. 47–49.

9. Алимов Ю.И. Альтернатива методу математической статистики / Ю.И. Алимов. — М.: Знание, 2009. — 45 с.
10. Аношина Т.М. Оптимізація підходів до прогнозування, діагностики та лікування фонових і передракових захворювань шийки матки : Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Т.М. Аношина: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. — К., 2005. — 174 арк. : рис. — Бібліогр.: арк. 156–174.
11. Ариев Ф. Беременность и роды высокого риска / Ф. Ариев. — М.: Медицина, 2009. — 656 с.
12. Арсеньева М.Г. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний / М.Г. Арсеньева. — М.: Медицина, 2007. — 367 с.
13. Арсеньева М.Г. Основы гормональной цитологической диагностики в гинекологии / М.Г. Арсеньева. — Л.: Медгиз, 2003. — 184 с.
14. Бабичева И.А. Клинико-морфологические параллели при лейкоплакии шейки матки / И.А. Бабичева, Ю.Д. Ландеховский, Л.С. Ежова // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 4. — С. 35–39.
15. Бактериальный вагиноз — проблема современного акушерства / Е.Б. Яковлева, С.О. Писачев, В.А. Медведев и др. // ПАГ. — 2007. — № 3. — С. 94–96.
16. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г. Бауэр. — ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 300 с.

17. Бейли Н.Т. Математика в биологии и медицине / Н.Т. Бейли. — М.: Мир, 2000. — С. 32.
18. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова. — М.: МИА, 2010. — 330 с.
19. Бодяжина В.И. Акушерство / В.И. Бодяжина, К.Н. Жмакин, А.П. Кирющенков. — Медицина, 2009. — 495 с.
20. Бодяжина В.И. Неоперативная гинекология / В.И. Бодяжина, В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — М.: Медицина, 2000. — 543 с.
21. Борода А.Н. Опухоли и опухолевидные образования женских половых органов / А.Н. Борода, Г.Д. Гордеева, Е.В. Коханевич // Справочник по акуш. и гинек. — К.: Здоров'я, 2007. — С. 416–424.
22. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2009. — 542 с.
23. Бохман Я.В. Руководство по онкологии / Я.В. Бохман. — Л.: Медицина, 2009. — 463 с.
24. Бохман Я.В. Рак шейки матки / Я.В. Бохман, У.К. Лютра. — Кишинев: Штиинца, 2001. — 239 с.
25. Бубнева Т.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки / Т.Н. Бубнева, В.Н. Прилепская // Гинекология. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 77–81.
26. Буткова О.И. Роль инфекции женщин в патогенезе невынашивания / О.И. Буткова // Сб. научн. раб.: Невынашивание беременности. — Киев, 2007. — С. 38–40.

27. Бычков В.И. Оценка факторов риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки / В.И. Бычков, А.И. Рог // Акуш. и гинекол. — 2001. — № 5. — С. 53–55.

28. Ваганова С.Е. Комбинированный криохирургический метод лечения доброкачественных заболеваний шейки матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / С.Е. Ваганова; [Место защиты: ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства»]. — Иваново, 2007. — 137 с.: ил.

29. Вакуленко Г.О. Етіопатогенетичний підхід до лікування початкових форм раку шийки матки: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Г.О. Вакуленко; Ін-т эксперим. патології та радіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. — К., 2001. — 32 с.

30. Вакуленко Г.О. Стан мікробіоценозу піхви у хворих на початковий рак шийки матки / Г.О. Вакуленко // Буковинський мед. вісник. — 2010. — № 2. — С. 36–41.

31. Василевская Л.Н. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки / Л.Н. Василевская, М.Л. Винокур, Н.И. Микитина. — М.: Медицина, 2006. — 454 с.

32. Вдовиченко Ю.П. Особливості папіломавірусної інфекції і дисплазії шийки матки у дівчат-підлітків / Ю.П. Вдовиченко, В.В. Станкевич // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 3. — С. 11–13.

33. Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии. — 2-е вид., перераб. и доп. / Е.Е. Вишневская. — Минск: Беларусь, 2004. — 432 с.

34. Вишневская Е.Е. Ошибки в диагностике и лечении рака шейки матки, сочетающегося с беременностью / Е.Е. Вишневская // Матер. Белорусского научн. мед. общества акушеров-гинекологов и неонатологов. — Минск, 2007. — С. 9–12.

35. Вишневская Е.Е. Рак и беременность / Е.Е. Вишневская. — Минск, 2010. — 320 с.

36. Вишневская Е.Е. Ошибки в онкогинекологической практике: Справочное пособие / Е.Е. Вишневская, Я.В. Бохман. — Владивосток: Вышейшая школа, 2004. — 288 с.

37. Влияние противоопухолевых препаратов на клеточную пролиферацию опухолей желудочно-кишечного тракта человека, культивируемых в диффузионных камерах / [Д.Б. Корман, Т.В. Крутова, В.И. Шамаев, Р.Ф. Дьячковская] // Известия АН СССР, серия биол. — 1992. — № 5. — 773 с.

38. Володько Н.А. Молекулярні основи цервікального канцерогенезу / Н.А. Володько // Злоякісні новоутворення. — Київ: Телеоптик, 2012. — С. 29–31.

39. Волошина Н.Н. Пути повышения эффективности криохирургического лечения фоновых заболеваний шейки матки: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Н.Н. Волошина; Запорожский ин-т усовершенствования врачей. — Запорожье, 1999. — 180 л. — Бібліогр.: л. 142–180.

40. Волошина Н.М. Шляхи підвищення ефективності кріохірургічного лікування фонових захворювань шийки матки : Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Н.М. Волошина. — 1999.

41. Воробьева Л.И. Актуальность проблемы и пути усовершенствования диагностики и лечения визуальных форм генитального рака / Л.И. Воробьева // Злоякісні новоутворення. — Київ: Телеоптик, 2012. — С. 7–10.

42. Воскрессенский С.А. Изменение стромы шейки матки при беременности и в родах / С.А. Воскрессенский // Здравоохр. Беларуси. — 2005. — № 8. — С. 39–41.

43. Воспалительные заболевания женских половых органов / [Л.В. Антонова, В.И. Бодяжина, Е.Н. Калачевская, Л.А. Марченко] // Справочник по акушерству и гинекологии. — М.: Медицина, 2006. — С. 263–264.

44. Вплив неспецифічного кольпіту і цервіциту на інтеграцію вірусу папіломи людини 16-го типу в геном у хворих з фоновими захворюваннями і передраком шийки матки / [Т.П. Якимова, С.М. Карташов, О.А. Біполід, Г.Ж. Удсрбаєва] // Здоровье женщины. — 2005. — № 2. — С. 97–100.

45. Ганина К.П. Цитогенетическая диагностика в онкоморфологии / К.П. Ганина. — К.: Наукова думка, 2010. — 185 с.

46. Ганина К.П. Специальные методы исследования при предопухолевых и опухолевых процессах желудка / К.П. Ганина, А.К. Зиневич, С.В. Жеро. — Киев: Наукова думка, 2008. — 158 с.

47. Ганина К.П. Половой хроматин — дополнительный диагностический признак для дифференциации патологических процессов шейки матки / К.П. Ганина,

Е.В. Коханевич // Сов. медицина. — 1992. — № 8. — С. 121.

48. Ганина К.П. Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки / К.П. Ганина, Е.В. Коханевич, А.Н. Мельник. — К.: Наукова думка, 2004. — 272 с.

49. Ганина К.П. Значение эндоскопических исследований и цитогенетических показателей в распознавании преклинических форм рака шейки матки / К.П. Ганина, Е.В. Коханевич, Л.З. Полищук // Вопросы онкол. — 2003. — № 12. — С. 45–47.

50. Ганина К.П. Цитоморфология и цитогенетика железистой гиперплазии и рака эндометрия / К.П. Ганина, Л.З. Полищук, Л.Г. Бучинская. — К.: Наукова думка, 2010. — 158 с.

51. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 2009. — 459 с.

52. Глуховец Б.И. Патогенетические изменения шейки матки у родильниц / Б.И. Глуховец, Н.М. Миронов, Н.Г. Глуховец // Архив патол. — 2007. — Т. 49, № 8. — С. 52–58.

53. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В.Е. Гмурман. — М.: Высшая школа, 2007. — 479 с.

54. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного здоров’я населення України на межі тисячоліть / Н.Г. Гойда // Журнал практичного лікаря. — 2000. — № 5. — С. 2–6.

55. Гойда Н.Г. Стан та проблеми організації надання медичної допомоги жінкам з онкогінекологічною

патологією / Н.Г. Гойда // Злоякісні новоутворення. — К. : Телеоптик, 2002. — С. 5–6.

56. Гордієнко О.В. До питання про причини невиношування вагітності / О.В. Гордієнко // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2001. — № 4. — С. 57.

57. Гречанин Б.Е. Некоторые данные о влиянии эстрогенов на течение различных поражений шейки матки у беременных женщин / Б.Е. Гречанин, Н.П. Корж-Козицкая // Сб. научн. тр. Харьковского мед. ин-та. — Харьков. — [Б.И.]. — 2000. — Вып. 90. — С. 253.

58. Гречко Е.А. Изменения в системе иммунитета при псевдоэрозиях шейки матки / Е.А. Гречко // Вісник проблем біол. і мед. — 2011. — № 2. — С. 16–21.

59. Грищенко В.И. Эктопия шейки матки: этиология, патогенез, диагностика и лечение / В.И. Грищенко, И.Н. Щербина // Междун. мед. журнал. — 2009. — Т. 9, № 1. — С. 77–81.

60. Грищенко В.И. Течение беременности и родов при экстрагенитальных заболеваниях / В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, О.П. Липко. — Харьков, 2002. — 190 с.

61. Громова А.М. Патоморфологічна характеристика фонових і передракових захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / А.М. Громова, Е.І. Крутікова, А.В. Білаш // Педіатрія, акуш. і гінекол. — 2009. — № 6. — С. 86–91.

62. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. — Л.: Медицина, 2008. — 296 с.

63. Гублер Е.В. Краткие методические указания по составлению диагностических таблиц на основе метода последовательного статистического анализа / Е.В. Гублер. — Л., 2009. — 32 с.

64. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. — Л.: Медицина. Ленинградское отделение, 2000. — 175 с.

65. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. — Л.: Медицина. Ленинградское отделение, 2000. — 141 с.

66. Гусейнова М.Г. Пролиферативная активность эпителиального пласта экзо- и эндоцервикса при фоновых заболеваниях шейки матки у больных репродуктивного периода [Электронный ресурс] : Диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01. — М., 2008. —137 с.

67. Гуслицер Л.Н. Рак шейки матки: Материалы к оценке современной онкоэпидемиологической ситуации в Украине / Л.Н. Гуслицер // Злоякісні новоутворення. — Київ: Телеоптик, 2009. — С. 16–18.

68. Деденков А.И. Прогнозирование реакции опухолей на лучевую и лекарственную терапию / А.И. Деденков, И.И. Пелевина, Л.С. Саенко. — М.: Медицина, 2007. — 159 с.

69. Демиденко Е.З. Линейная и нелинейная регрессия / Е.З. Демиденко. — М.: Финансы и статистика, 2001. — 302 с.

70. Демченко О.Б. Особенности течения беременности при инфицировании гениталий / О.Б. Демченко // IX сьезд

акушеров-гинекологов УССР. — К. — [Б.И.]. — 1991. — С. 213–214.

71. Деражне А.Б. Преклинический рак шейки матки / А.Б. Держане. — Л.: Медицина, Ленингр. отд-е, 2002. — 222 с.

72. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология / В.М. Дильман. — Л.: Медицина, 2003. — 408 с.

73. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций / Г.А. Дмитриев. — Москва: Медицинская книга. Н. Новгород: Издательство НГМА, 2009. — 336 с.

74. Дубоссарская В.М. Хронические воспалительные процессы внутренних женских половых органов / В.М. Дубоссарская. — К.: Здоров’я, 2011. — 152 с.

75. Евгеньева Т.П. Клонирование опухолевой ткани с помощью диффузионных камер / Т.П. Евгеньева // Цитология. — 2000. — Т. 12, № 8. — С. 1067–1069.

76. Егорова Е.В. Грибковые и некоторые паразитарные заболевания женских половых органов / Е.В. Егорова, О.Б. Минскер. — М. — [Б.И.]. — 2008. — 224 с.

77. Ежова Л.С. Папилломавирусная инфекция гениталий, морфологические особенности и диагностика / Л.С. Ежова // Заболевания шейки матки. — М., 2007. — С. 43–45.

78. Ежова Л.С. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки канала шейки матки у больных снарушением функции яичников / Л.С. Ежова, О.А. Могиревская, В.П. Сметник // Акуш. и гинекол. — 2005. — № 3. — С. 69–70.

79. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: Медпресс-информ, 2005. — 432 с.

80. Залуцкий И.В. Методические и организационные принципы селективного скрининга рака шейки матки, тела матки и яичников / И.В. Залуцкий, Е.Е. Вишневская, Л.М. Курьян // Вопр. онкологии. — 2006. — Т. 52, № 1. — С. 74–77.

81. Запорожан В.М. Генітальна папіломавірусна інфекція у жінок / В.М. Запорожан, Н.М. Рожковська, О.В. Шевчук // ПАГ. — 2009. — № 6. — С. 119–121.

82. Зінченко В.А. Закономірності і механізми формування та подолання радіорезистентності клітин пухлин: Дис. ...д-ра біол. наук: 23.12.99 / В.А. Зінченко Ун-т ім. Т.Г. Шевченка. — К., 1999. — 35 с.

83. Злокачественные опухоли и беременность / Под ред. Н.П. Напалкова, Я.В. Бохмана, Р.И. Вагнера. — Л.: Медицина, 2001. — 176 с.

84. Иванова И.М. Комплексная терапия субклинических проявлений папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки / И.М. Иванова, В.Д. Лищук, Л.И. Исакова // Журн. акушерства и женских болезней. Спец. выпуск. — 2008. — С. 50.

85. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практ. руководство / Под ред. проф. В.К. Чайки. — Донецк: ООО «Альматео», 2012. — 640 с.

86. Иоффе С.Е. Патология шейки матки у больных генитальным эндометриозом / С.Е. Иоффе, Ю.Ю. Габорец,

Е.В. Коханевич // Ліки України. — 2005. — № 5(94). — С. 105–106.

87. Исакова Л.М. Современные аспекты диагностики и лечения патологических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией / Л.М. Исакова, В.Б. Римаренко // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. — 2000. — № 3. — С. 18–22.

88. Использование метода диффузионных камер для изучения взаимодействия лимфоцитов и клеток опухоли человека / Ю.А. Уманский, С.М. Слынчак, К.А. Гудым-Левкович [и др.] // Эксперим. онкология. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 42.

89. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л.С. Каминский. — Л., 2004. — 200 с.

90. Карпань В.М. Використання електромагнітного випромінювання надвисокої частоти в комплексному лікуванні пацієнток з фоновими та передпухлинними захворюваннями шийки матки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / В.М. Карпань: НАН України; Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького. — К., 2004.

91. Кейта Л.Г. Репродуктивное здоровье: Пер. с англ. / Л.Г. Кейта, Г.С. Бергер, Д.А. Эдельман. — М.: Медицина, 2008. — Т. 1.

92. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В.И. Киселев. — М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2004. — 184 с.

93. Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения В.И. Киселев // В кн.: Инфекции, передающиеся половым путем. — 2009. — № 5. — С. 15–18.

94. Кишакевич І.Т. Удосконалення лікування фонових захворювань шийки матки у жінок з папіломавірусною та герпетичною інфекціями: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / І.Т. Кишакевич: Львівський національний медичний ун-т ім. Данила Галицького. — Л., 2004.

95. Кишакевич І.Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / І.Т. Кишакевич // Педіатр., акуш. та гінекол. — 2004. — № 2. — С. 116–118.

96. Клюкина Л.Б. Цитологічний метод выявления дисплазии эпителия шейки матки / Л.Б. Клюкина, Г.И. Кузина, О.К. Клецкий // Лабораторное дело. — 2008. — № 3. — С. 55–57.

97. Кожевников В.Н. Диагностика предраковых заболеваний и рака шейки матки у беременных / В.Н. Кожевников, Т.Н. Шарденко, Т.Н. Шардыко // Акуш. и гинекол. — 2007. — № 4. — С. 66–67.

98. Козаченко В.П. Фонові і передракові захворювання шийки матки / В.П. Козаченко, В.І. Бичков, Є.В. Кисельова. — М.: Медицина, 2005. — 206 с.

99. Кольпоскопічно-цитологічні паралелі та їх взаємозв’язок із гормональним статусом вагітних з фоновими та передраковими змінами шийки матки / [З.Б. Хомінська, Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць,

М.Т. Шапошникова] // Здоровье женщины. — 2009. — № 3 (19). — С. 76–79.

100. Комплексный подход к вопросам лечения дисплазий шейки матки / О.Г. Шиманская, Н.С. Шатковская, А.Л. Жилко [и др.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. — 2009. — № 6. — С. 141–144.

101. Коротич С.Е. Клинико-патогенетическое обоснование комплексного лечения хронических сальпингоофоритов, сочетающихся с фоновыми заболеваниями шейки матки: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / С.Е. Коротич; Днепропетровская гос. медицинская академия. — Д., 1999. — 133л. — Бібліогр.: л. 110–132.

102. Коротич С.Е. Формування оцінкових критеріїв ризику виникнення фонових захворювань шийки матки / С.Е. Коротич // Педіатр., акуш. і гінекол. — 2009. — № 2. — С. 105–106.

103. Коханевич Е.В. Комплексная диагностика и комбинированное лечение предрака и рака шейки матки / Е.В. Коханевич. — К.: Здоров’я, 2006. — 167 с.

104. Коханевич Е.В. Кольпоцервикоскопия. Атлас / Е.В. Коханевич, К.П. Ганина, В.В. Семенко. — Київ: Гидромакс, 2004. — 116 с.

105. Коханевич Е.В. Запобігання онкологічним захворюванням у жінок / Е.В. Коханевич, А.Е. Жесткова. — К.: Здоров’я, 2007. — 32 с.

106. Коханевич Е.В. Комплексная диагностика и комбинированное лечение предрака шейки матки / Е.В. Коханевич, Н.А. Ильяшенко. — К.: Здоров’я, 2006. — 167 с.

107. Кравчук І.І. Прогнозування і профілактика захворювань шийки матки у сексуально активних дівчат-підлітків : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / І.І. Кравчук: Донецький держ. медичний ун-т ім. М. Горького. — Донецьк, 2007. — 132 арк. : рис., табл. — Бібліогр.: арк. 111–132.

108. Крочакевич Н.М. Дифференциальная диагностика некоторых гистологических форм рака шейки матки методами объективизации анализа цитологических препаратов: Автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н.М. Крочакевич. — Л., 1981. — 24 с.

109. Кулаков В.И. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) / В.И. Кулаков, С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева / Под ред. В.Н. Прилепской. — М., 2009. — С. 240–253.

110. Кулмурзаева З.Н. Патоморфологические и клинические проявления воспалительных заболеваний шейки матки на фоне местного применения композитного сорбционного препарата и иммуномодулирующей терапии: диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.15 / З.Н. Кулмурзаева; [Место защиты: ГОУВПО «Новосибирский государственный медицинский університет»]. — Новосибирск, 2006. — 148 с.: ил.

111. Купрієнко М.В. Роль папіломавірусної інфекції в генезі раку шийки матки / М.В. Купрієнко // Інфекційні хвороби. — 2011. — № 4. — С. 66–70.

112. Лакатош В.П. Сучасні підходи до діагностики, лікування та прогнозування захворювань шийки матки,

асоційованих з папіломавірусною інфекцією: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / В. П. Лакатош: Національний медичний ун-т ім. О.О. Богомольця. — К., 2001. — 373 арк. — Бібліогр.: арк. 331–373.

113. Лакатош В.П. Сучасні підходи до діагностики. Лікування та прогнозування захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / В.П. Лакатош. — К., 2001. — 21 с.

114. Лобода В.И. Актуальные вопросы цитологических исследований в онкологии / В.И. Лобода // Сучасний підхід до діагностики і лікування генітального раку у жінок. — Миколаїв, 2007. — С. 8–9.

115. Лубенкова Н.В. Оптимизация результатов криохирургического лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки с учетом сопутствующей инфекции генитального тракта: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Н.В. Лубенкова; Харьковский гос. медицинский ун-т. — Х., 1999. — 195 л. — Бібліогр.: л. 159–195.

116. Лугуева А.Ю. Неопухолевые заболевания шейки матки. Современные методы диагностики и лечения : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 / А.Ю. Лугуева; [Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский університет»]. — Москва, 2004. — 151 с.: ил.

117. Лук’янова О.М. Безпечне материнство — важливий профілактичний напрямок в охороні здоров’я матері та

дитини / О.М. Лук’янова // Здоровье женщины. — 2003. — № 1. — С. 4–9.

118. Лурия Е.А. Метод культивирования тканей в диффузионных камерах и некоторые результаты его применения / Е.А. Лурия // Архив анат., гистол. и эмбриол. — 2003. — № 10. — С. 79.

119. Луценко Г.Е. Кольпоскопически-гистологические параллели при патологии шейки матки / Г.Е. Луценко, Е.В. Кабаченко // Акт. вопр. акуш. и гинек. — Донецк, 2008. — С. 84–85.

120. Манихас Г.М. История организации в России профилактических осмотров с применением цитологических исследований для выявления рака и предраковых заболеваний шейки матки / Г.М. Манихас, К.В. Федосенко, Б.Я. Ковнатор // Вопр. онкологии. — 2006. — Т. 52, № 4. — С. 479–483.

121. Мартиненко Л.В. Етіологія, клініко-морфологічні особливості та профілактика папіломовірусної інфекції геніталей у жінок / Л.В. Мартиненко // Жіночий лікар. — 2005. — № 1. — С. 20–25.

122. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии / Г.И. Марчук. — М.: Наука, 2005. — 239 с.

123. Математичне моделювання та прогнозування ефективності лікування папіломатозної інфекції шийки матки / В.П. Лакатош, Л.М. Лазаренко, Л.О. Ляненко [та ін.] // Лікарська справа. Врачебное дело. — 2010. — № 5. — С. 65–71.

124. Миллер А.Б. Программы скрининга на рак шейки матки. Организационные рекомендации / А.Б. Миллер. — ВОЗ, Женева, 2004. — 64 с.

125. Минкина Г.Н. Предрак шейки матки / Г.Н. Минкина, И.Б. Манухин, Г.А. Франк. — М.: Аэрограф-медиа, 2011. — 118 с.

126. Мінцер О.П. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині. Оброблення клінічних та експериментальних даних / О.П. Мінер. — Київ: Вища школа, 2009. — Т. 5. — С. 3–8.

127. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишку. — М.: Медицина, 2010. — 554 с.

128. Напалков Н.П. Общая онкология: Руководство для врачей / Н.П. Напалков. — Л.: Медицина, 2009. — 647 с.

129. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // Практич. онкол. — 2012. — Т. 3, № 3. — С. 157.

130. Новикова Е.Г. Диагностика предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Е.Г. Новикова. — М.: МЕДпресс, 2009. — С. 153–159.

131. Новикова Е.Г. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) / Е.Г. Новикова / Под ред. В.Н. Прилепской. — М., 2009. — С. 153–159.

132. Онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. З.Ш. Гилязутдиновой и М.К. Михайлова. — М.: МЕД-пресс, 2010. — 384 с.

133. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями шейки матки / [О.В. Голубкова, Т.А. Фёдорова, З.З. Токова, Э.М. Бакуридзе] // Проблемы репродуктологии. — 2003. — № 1. — С. 53.

134. Опыт применения цитологического метода при профилактических осмотрах женщин / Н.Н. Шиллер-Волкова, Т.П. Колчина, Е.А. Невская [и др.] // Акуш. и гинекол. — 2004. — № 4. — С. 71–74.

135. Організація профілактичних медичних оглядів жінок, профілактика та раннє виявлення передпухлинних станів та раку шийки матки: Метод. рекомендації / [Л.В. Воробйова, Є.В. Коханевич, Г.В. Євтушенко, В.В. Слобода]. — Київ, 2007. — 16 с.

136. Палійчук О.В. Дослідження асоціації хламідійної інфекції з фоновими, диспластичними процесами та з інтраепітеліальним раком шийки матки / О.В. Палійчук // Онкология. — 2001. — Т. 3, № 2–3. — С. 139–141.

137. Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей / [В.А. Молочков, В.И. Киселев, И.В. Рудых, С.Н. Щербо]. — М.: Студия «Мирада вива», 2005. — 32 с.

138. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга / Ю.Н. Александрова, А.А. Лыщев, Н.Р. Сафраникова [и др.] // Вопр. онкологии. — 2010. — Т. 46, № 2. — С. 175–179.

139. Патологические изменения шейки матки при беременности / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова,

Н.В. Зароченцева [и др.] // Акуш. и гинекол. — 2006. — № 4. — С. 35–40.

140. Патология влагалища и шейки матки / В.И. Краснопольский, В.Е. Радзинский, С.Н. Буянова [и др.]: Под ред. Краснопольского В.И. — М.: Медицина, 2009. — 269 с.

141. Патологічна структура шийки матки залежно від інфекційного агента у хворих репродуктивного віку з вторинною аменореєю / [П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, Н.В. Півнєва, М.С. Півнєв] // Педіатр., акуш. та гінекол. — 2005. — № 3. — С. 116–119.

142. Петрова А.С. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов / Под ред. А.С.Петровой. — М.: Медицина, 2005. — 302 с.

143. Петрова А.С. Цитологические исследования в клинической лабораторной диагностике / А.С. Петрова, Н.Ю. Полонская, В.Н. Богатырев: Под. ред. В.В. Меньшикова // Клиническая лабораторная аналитика. — М.: Лабинформ, 2009. — С. 99–196.

144. Показник апоптозу у хворих на передрак шийки матки залежно від наявності інтеграції віруса папіломи людини 16-го типу / [С.М. Карташов, О.О. Білодід, Г.Ж. Удербаєва, І.М. Деркач] // Педіатр., акуш. та гінекол. — 2005. — № 2. — С. 95—98.

145. Покидко А.А. Значение тестов полового хроматина и митотического режима в оценке дисплазий эпителия шейки матки / А.А. Покидко // Тр. Ростов. мед. ин-та. — Ростов-на-Дону, 2006. — Т. 75. — С. 56.

146. Предклиническая оценка чувствительности опухолей человека к противоопухолевым препаратам с помощью метода диффузионных камер: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей / [В.И. Шамаев, Т.В. Крутова, Р.Ф. Дьячковская, Д.Б. Корман] // Матер. Всесоюз. совещ. — Черноголовка. — [Б.И.]. — 1990. — Т. 2. — С. 175–177.

147. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки / В.Н. Прилепская. — М.: Медиа-Сфера, 2007. — 85 с.

148. Прилепская В.Н. Патология шейки матки. Диагностические возможности цитологического скринига / В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Т.Н. Бебнева // Акуш. и гинекол. — 2009. — № 3. — С. 45–50.

149. Прилепская В.Н. Кольпоскопия / В.Н. Прилепская, С.И. Роговская, Е.А. Межевитинова. — М., 2011. — С. 3–5; 11–17.

150. Прилепская В.Н. Эктопии и эрозии шейки матки / В.Н. Прилепская, Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 176 с.

151. Принципи гормональної кольпоцитодіагностики: Методичні рекомендації / М.А. Базарнова, Т.Д. Травянко, І.Д. Заіка [та ін.]. — К., 2005. — 21 с.

152. Прокопчук А.В. Функциональная морфология шейки матки / А.В. Прокопчук // ПАГ. — 2007. — № 1. — С. 69–71.

153. Прокопчук В.С. Клиническая патология женских половых органов / В.С. Прокопчук, Е.В. Кравченко. — Черновцы, 2005. — 96 с.

154. Ранняя диагностика и лечение предраковых состояний шейки матки / [С.А. Сельков, С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек, Г.Н. Веденеева] // Акуш. и гинекол. — 2005. — № 3. — С. 17–20.

155. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: Руководство для практического врача / С.И. Роговская. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 144 с.

156. Рудакова Е.Б. Пролиферативная активность эпителия шейки матки при инфекциях, передаваемых половым путем / Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов, И.Г. Возникевич // Акуш. и гинекол. — 2005. — № 1. — С. 48–50.

157. Руденко А.В. Цитологическая диагностика ранних раковых поражений шейки матки: Вопросы цитологической диагностики рака. Ученые записки. Том 3. Госмедиздат УССР / А.В. Руденко. — К., 1992. — С. 94–104.

158. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика / П.С. Русакевич. — Минск: Вышэйш. шк., 2010. — 367 с.

159. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки у беременных (диагностика, лечение, мониторинг, профилактика) / П.С. Русакевич, Т.М. Литвинова. — Минск: БелМАПО, 2012. — 140 с.

160. Святухин М.В. Морфология роста гетеротрансплантантов рака легкого человека в диффузионных камерах / М.В. Святухин, Е.М. Лысенкова, Э.Н. Маленкова // Эксперим. онкология. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 24–26.

161. Сейц И.Ф. Молекулярная онкология: Руководство для врачей / И.Ф. Сейц, П.Г. Князев. — Л.: Медицина, 2006. — 265 с.

162. Сельський П.Р. Патоморфологія фонових захворювань шийки матки. Імунологічний та мікробіологічний аспекти: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02 / П.Р. Сельський: Львівський національний медичний ун-т ім. Данила Галицького. — Л., 2004.

163. Сенчук А.Я. Роль факторов местного иммунитета в диагностике и оценке эффективности лечения предопухолевых заболеваний шейки матки / А.Я. Сенчук, А.И. Миляновский // ПАГ. — 2003. — № 5. — С. 33–35.

164. Сидоренко Ю.С. Особенности течения рака шейки матки у больных молодого возраста / Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, Г.Я. Чернявская // Злокачественные новообразования у лиц молодого возраста. — М., 2001. — 151 с.

165. Славнова Е.Н. Цитоморфологические признаки тяжелой дисплазии и рака шейки матки / Е.Н. Славнова // Лабораторное дело. — 2009. — № 5. — С. 32.

166. Собко Н.В. Цитологическая диагностика в выявлении фоновых, предопухолевых заболеваний и рака шейки матки при проведении скрининга в Киеве / Н.В. Собко, С.В. Минина, Г.А. Вакуленко // Вісник асоц. акуш.-гінекологів України. — 2001. — № 2. — С. 48–51.

167. Современные методы изучения структур и функций биологических систем / Л.М. Малкин, Н.Я. Гоз, В.В. Старинский [и др.]. — М. — [Б.И.]. — 2008. — С. 88–91.

168. Струк В.Ф. Порівняльна ефективність лікування бактеріального вагінозу препаратами з групи 5-нітроімідазолів // Зб. наук. пр. Асоц. акуш.-гінекологів України / В.Ф. Струк. — Київ, 2004. — С. 664–667.

169. Суханова А.А. Вплив неспецифічного запального процесу на стан епітелію шийки матки / А.А. Суханова // Вісн. асоціації акуш.-гінекологів України. — 1999. — № 3. — С. 35–39.

170. Суханова А.А. Особливості гормонального статусу та можливості його корекції при дисплазії епітелію шийки матки / А.А. Суханова // Вісник асоціації акуш.-гінекологів України. — 1999. — № 5. — С. 45–46.

171. Суханова А.А. Сучасні погляди на роль інфекційного чинника у виникненні та розвитку дисплазії епітелію шийки матки / А.А. Суханова // Вісник асоціації акуш.-гінекологів України. — 1999. — № 3. — С. 9–14.

172. Терещенко С.Ю. Оптимизация диагностики, лечения и реабилитации фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста с рубцовой деформацией шейки и без деформации : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 / С.Ю. Терещенко. — Благовещенск, 2006. — 120 с.: ил.

173. Травянко Т.Д. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. / Т.Д. Травянко, Я.П. Сольский. — К.: Здоровья, 2009. — 224 с.

174. Туманова Л.Є. Доброякісні та передракові зміни епітелію шийки матки при вагітності та після пологів / Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць // Педіатр., акуш. та гінекол. — 2004. — № 3. — С. 87–90.

175. Туманова Л.Є. Стан місцевого імунітету пологових шляхів у вагітних жінок з доброякісною та передраковою патологією шийки матки / Л.Є. Туманова, Т.В. Радиш, О.В. Коломієць // Педіатр., акуш. та гінекол. — 2004. — № 1. — С. 107–110.

176. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков / В.Ю. Урбах. — М.: Изд-во Академии наук СССР, 1992. — 323 с.

177. Урманчеева А.Ф. Эффективность цитологического скриннинга в профилактике предрака и рака шейки матки у беременных. Пути повышения эффективности компонента массовых проф. осмотров городского и сельского населения / А.Ф. Урманчеева. — Л. — [Б.И.]. — 2002. — С. 67–68.

178. Урманчеева А.Ф. Экспериментальные аспекты сочетания рака и беременности / А.Ф. Урманчеева // В кн.: Злокачественные опухоли и беременность. — Л.: Медицина, 2001. — С. 41–46.

179. Урманчеева А.Ф. Стимулирующее влияние беременности на рост рака шейки матки / А.Ф. Урманчеева, А.И. Новикова, В.Н. Анисимов // Акуш. и гинекол. — М.: Медицина, 2001. — № 1. — С. 53–55.

180. Хакимов В.М. Оптимизация методов лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки при гипертрофии и посттравматической деформации [Электронный ресурс] : Диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 / В.М. Хакимов. — М., 2010. — 145 с.

181. Хансон К.П. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки / К.П. Хансон,

Е.Н. Имянитов // Практич. онкология. — 2012. — Т. 3, № 3. — С. 145–155.

182. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки: Руководство / О.К. Хмельницкий. — СПб.: Сотис, 2010. — 332 с.

183. Хомінська З.Б. Роль гормональної кольпоцитології в прогнозі і діагностиці гіпотрофії плода у вагітних з хронічним гломерулонефритом / З.Б. Хомінська, Л.Є. Туманова, О.М. Івасечко // Зб. наук. пр. асоціації акуш.-гінекологів України. — К.: Феникс, 2001. — С. 227–230.

184. Цитологическая диагностика бактериального вагиноза. Цитологическая диагностика некоторых урогенитальных инфекций и взаимосвязь урогенитальной инфекции и неоплазии / [Т.И. Попова, Л.Г. Стороженко, Б.Я. Тимофеев, В.В. Кравченко] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2008. — № 1. — С. 13–17.

185. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов / Под ред. А.С. Петровой. — М.: Медицина, 2007. — 302 с.

186. Цитологические особенности клеток многослойного плоского эпителия шейки матки в зависимости от ассоциации патологических процесов с ВПЧ / [Л.М. Исакова, К.П. Ганина, И.М. Иванова, Г.А. Вакуленко] // Цитология и генетика. — 2007. — № 2. — С. 38–41.

187. Цитологічний скринінг в діагностиці фонових, передпухлинних захворювань та раку шийки матки /

Н.В. Собко, С.В. Мініна, Г.В. Кардакова [та ін.] // Злоякісні новоутворення. — Київ: Телеоптик, 2012. — С. 46–47.

188. Цитофлюорометрические исследования эпителия шейки матки при малигнизации / [К.П. Ганина, П.П. Носа, А.Н. Борода, М.П. Клеветенко] // Цитология и генетика. — 2003. — Т. 27, № 2. — С. 30–39.

189. Цурцумия М.З. Особенности течения беременности и родоразрешения женщин, перенесших заболевания шейки матки : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 / М.З. Цурцумия; [Место защиты: ГОУВПО «Московский государственный медико-стоматологический університет»]. — Москва, 2007. — 103 с.: ил.

190. Чарквиани Л. Микроинвазивный рак шейки матки / Л. Чарквиани, И. Кобылкова, Я. Бохман. — Тбилиси: Ганатлеба, 2008. — 155 с.

191. Черный А.П. Эпителиальные стыковые зоны цервикального канала и шейки матки / А.П. Черный, Н.И. Яковлева // Архив патол. — 2000. — № 9. — С. 34–39.

192. Шабалова И.П. Цитологическая диагностика заболеваний половых органов / ВИНИТИ. — Итоги науки и техники; серия Патологическая анатомия Т. 9 Цитологическая диагностика / И.П. Шабалова — М. — [Б.И.]. — 2011. — Т. 9. — С. 92–134.

193. Шабалова И.П. Цитологический атлас. Критерии диагностики заболеваний шейки матки: Пособие для врачей / И.П. Шабалова. — Тверь: ООО «Губернская медицина», 2011. — 120 с.

194. Шупенюк Л.Л. Гістохімічні зміни епітелію шийки матки при пухлинах репродуктивної сфери / Л.Л. Шупенюк, О.П. Пересунько, К.П. Ганіна // Буковинський медичний вісник. — 2011. — Т. 5, № 2. — С. 160–162.

195. Щепотин И.В. Предопухолевые заболевания шейки матки / И.В. Щепотин, Г.А. Вакуленко, Е.В. Коханевич // Журн. сучасного лікаря. Мистецтво лікування. — 2009. — № 10. — С. 48–55.

196. Щетинина Т.А. Значение бальнеологического средства «Ельтон» в комплексном противовоспалительном лечении острых и хронических воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 / Т.А. Щетинина; [Место защиты: ГОУВПО «Волгоградский государственный медицинский університет»]. — Волгоград, 2008. — 114 с.: ил.

197. Эпидемиологические аспекты, диагностика и лечение дисплазий шейки матки с учетом анализа ошибок в их распознавании: Метод. рекомендации / Е.Е. Вишневская, А.Е. Океанов, Т.М. Литвинова [и др.]. — Минск: НИИ ОМР, 2011. — 17 с.

198. Яковлева И.А. Эндоцервикозы шейки матки при беременности / И.А. Яковлева // Арх. патол. — 2001. — № 10. — С. 64–70.

199. Яковлева И.А. Классификация предрака и рака шейки матки / И.А. Яковлева, Б.Г. Кукутэ // Арх. патологии. — 2007. — Т. 39, № 1. — С. 18–24.

200. Яковлева И.А. Эпителий шейки матки в процессе малигнизации / И.А. Яковлева, А.П. Черный, Э.Р. Ботнарь. — Кишинев, Штиинца, 2001. — 128 с.

201. Яхимович Л.В. Морфологическая характеристика эксплантантов опухолевых тканей, культивируемых в диффузионных камерах / Л.В. Яхимович, Р.А. Семенова-Кобзарь, Ю.А. Уманский. — М.: Цитология, 2007. — 765 с.

202. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia / S. Wu, L. Meng, S. Wang, D. Ma // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2005. — Vol. 91, № 2. — P. 189–193.

203. A prospective study of the relationship between prediagnostic human papillomavirus seropositivity and HPV DNA in subsequent cervical carcinomas / E. Sigstad, A.K. Lie, T. Luostarinen et al. // Br. J. Cancer. — 2012. — Vol. 87, № 2. — P. 175–180.

204. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy / G. Zanetta, E. Mariani, A. Lissoni et al. // BJOG. — 2009. — Vol. 110, № 6. — P. 578–583.

205. Activity level and process indicators of organised programmes for cervical cancer screening in Italy / G. Ronco, P. Giubilato, C. Naldoni et al. // Epidemiol. Prev. — 2006. — № 30 (1 Suppl 3). — P. 27–40.

206. Analysis of clinical usefulness of the cytologic smear results for pregnant women using the Bethesda system / J. Dudkiewicz, B. Waksmanski, M. Cieslak-Stec, E. Korzeniowska-Kumaszka // Ginekol. Pol. — 2012. — Vol. 73, № 4. — P. 314–319.

207. Apgar B.S., Brotzman G. Management of cervical cytologic abnormalities. Am Fam Physician. — 2009. — Vol. 70, №10. — P. 1905–1916.

208. Atypical glandular cells (AGG) on Papanicolaou smears — the great challenge of cervix screening programs / F. Schneider, A. Magori, Z. Orosz, T. Pulay // Orv. Hetil. — 2005. — Vol. 146, № 44. — P. 2239–2246.

209. Atypical squamous cells of undetermined significance: analysis of microbiology, cytological criteria and clinical conduct / A.C. Barcelos, S.J. Adad, M.A. Michelin, E.F. Murta // Tumori. — 2006. — Vol. 92, № 3. — P. 213–218.

210. Beslagic E., Jasminka G., Mahmutovic S. Detection of Chlamydia trachomatis in cervical smear samples with determined HPV // Med Arh. — 2004. — Vol. 58, № 3. — P. 143–144.

211. Bonfiglio T.A., Patten S.F. Histopathologic Spectrum of Bennign Proliferative and Intraepithelial Neoplastic Reactions of the uterine Cervix // J. reprod. med. — 2006. — Vol. 16, № 5. — P. 253–258.

212. Bornstein J., Harroch J., Morad E. Traction suture of the cervix: a novel procedure with loop electrosurgical excision // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 102, (5 Pt 1). — P. 1063–1065.

213. Boulanger J.C., Camier B. Dysplasies legeres et moderees an cours de la grossesse // Ginecologie. — 2004. — Vol. 35, № 3bis. — P. 124–130.

214. Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict / F.S. Oduncu, R. Kimmig, H. Hepp, B. Emmerich // J. Cancer Res Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 129, № 3. — P. 133–146.

215. Caputo S., Salvi M., Ciardo A. Prognosis and treatment of cervix uteri carcinoma in pregnancy // Clin. Ter. — 2011. — Vol. 152, № 3. — P. 197–200.

216. Cardozo P.L. Atlas of clinical cytology. — Leiden: Med. Klin. Leiden Univ., 2006. — 732 p.

217. Case-control study of plasma folate, homocysteine, vitamin B(12), and cysteine as markers of cervical dysplasia / M.T. Goodman, K. McDuffie, B. Hernandez et al. // Cancer. — 2008. — Vol. 89, № 2. — P. 376–382.

218. Cervical cancer and pregnancy-diagnostic and therapeutic problems. Report of four cases and review of the literature / B. Slavchev, V. Zlatkov, P. Kostova, S. Borisov // Akush. Ginekol. (Sofiia). — 2009. — Vol. 42, № 5. — P. 40–45.

219. Cervical carcinoma and pregnancy / L. Charkviani, T. Charkviani, N. Natenadze, Z. Tsitsishvili // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 30, № 1. — P. 19–22.

220. Cervical carcinoma associated with pregnancy / S. Perlman, R. Levy, A. Ben-Arie, Z. Hagay // Harefuah. — 2009. — Vol. 142, № 10. — P. 680–684, 718.

221. Cervical carcinoma during pregnancy / P. Safar, M. Uhlir, M. Janousek, B. Konopasek // Ceska Gynekol. — 2008. — Vol. 65, № 1. — P. 50–52.

222. Cervical dysplasia in pregnancy: progression versus regression post-partum / G. Siddiqui, R.B. Kurzel, E.C. Lampley et al. // Int. J. Fertil. Womens Med. — 2011. — Vol. 46, № 5. — P. 278–280.

223. Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in nor thern Greece / T. Agorastos, K. Dinas, B. Lloveras et al. // Eur. J. Cancer Prev. — 2009. — Vol. 13, № 2. — P. 145–147.

224. Cervical screening in 20-24-year olds / G.C. Rieck, A. Tristram, A. Hauke et al. // J. Med. Screen. — 2006. — Vol. 13, № 2. — P. 64–71.

225. Chichareon S.B., Tocharoenvanich S. Risk factors of having high-grade cervical intraepithelial neoplasia/invasive carcinoma in women with atypical glandular cells of undetermined significance smears // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2006. — Vol. 16, № 2. — P. 568–574.

226. CIN in pregnancy: antepartum and postpartum cytology and histology / L.A. Boardman, D.L. Goldman, A.S. Cooper et al. // J. Reprod. Med. — 2005. — Vol. 50, № 1. — P. 13–18.

227. Clinical evaluation of high-risk HPV detection by hybrid capture II in screening cervical intraepithelial neoplasma / Y. Yang, Y.F. Wang, J.H. Lang et al. // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. — 2006. — Vol. 28, № 3. — P. 395–398.

228. Combining high-risk human papillomavirus DNA test and cytological test to detect early cervical dysplasia / D.Y. Qian, J.M. Cen, D. Wang et al. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2006. — Vol. 41, № 1. — P. 34–37.

229. Confocal microscopy: imaging cervical precancerous lesions / K. Carlson, I. Pavlova, T. Collier et al. // Gynecol. Oncol. — 2005. — 99 (3 Suppl 1). — P. 84–88.

230. Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia / T.C. Jr. Wright, J.T. Cox,

L.S. Massad et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 189, № 1. — P. 295–304.

231. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN(2-3)) in pregnant women / G. Vlahos, A. Rodolakis, E. Diakomanolis et al. // Gynecol. Obstet Invest. — 2012. — Vol. 54, № 2. — P. 78–81.

232. Cox J.T. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal Papanicolaou management // Obstet. Gynecol. Surv. — 2006. — № 61 (6 Suppl 1). — P. 15–25.

233. Crane J.M. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review // Obstet. Gynecol. — 2009. — 102 (5 Pt 1). — P. 1058–1062.

234. Creasman W.T. Cancer and pregnancy // Ann. NY Acad. Sci. — 2011. — 943. — P. 281–286.

235. Cyclin A1 promoter hypermethylation in human papillomavirus-associated cervical cancer / N. Kitkumthorn, P. Yanatatsanajit, S. Kiatpongsan et al. // BMC Cancer. — 2006. — Vol. 8, № 6. — P. 55.

236. Cytomorphologic analysis and histological correlation of high-grade squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women / R.S. Saad, A. Kanbour-Shakir, E. Lu et al. // Diagn. Cytopathol. — 2006. — Vol. 34, № 7. — P. 467–471.

237. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer / E. Paraskevaidis, G. Koliopoulos, E. Lolis et al. // Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 86, № 1. — P. 10–13.

238. Detection and quantitation of human papillomavirus type 16, 18 and 52 DMA in the peripheral blood of cervical cancer patients / C.M. Ho, S.S. Yang, T.Y. Chien et al. / Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 99, № 3. — P. 615–621.

239. Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia / B.E. Kaneshiro, J.D. Acoba, J. Holzman et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 192, № 5. — P. 1452–1454.

240. Eurocare 2 Study for Survival of Cancer Patients in Europe // IARC Sci. Publ. — Lyon, 2009. — Vol. 151. — P. 3–15.

241. Evaluating the risk of cervical precancer with a combination of cytologic, virologic and visual methods / S.S. Wang, J.L. Walker, M. Schiffman, D. Solomon // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2006. — Vol. 15, № 1. — P. 187.

242. Expression of human papilloma virus (HPV) and P16ink4a in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and papilloma / I. Vasilev, M. Gulubova, V. Velev et al. // Akush. Ginekol. (Sofiia). — 2006. — Vol. 45, № 1. — P. 27–31.

243. Falkenberry S.S. Cancer in pregnancy // Surg. Oncol. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 7, № 2. — P. 375–397.

244. Frequent HLA class l loss is an early event in cervical carcinogenesis / C.F. Vermeulen, E.S. Jordanova, Y.A. Zomerdijk-Nooijen et al. // Hum. Immunol. — 2005. — Vol. 66, № 11. — P. 1167–1173.

245. Gajewska M., Jabiry-Zieniewicz Z. Pregnancy and delivery course with pregnant women with abnormal cervical

cytology // Ginekol. Pol. — 2012. — Vol. 73, № 4. — P. 320–324.

246. Gilstrap I., Larry C., Faro S. Infections in pregnancy. — John Wiley & Sons, Inc., 2007. — 2nd ed. — 345 p.

247. High-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy / E.F. Murta, F.H. de Souza, M.A. de Souza, S.J. Adad // Tumori. — 2012. — Vol. 88, № 3. — P. 246–250.

248. Holtz D.O., Dunton C. Traditional management of invasive cervical cancer // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. — 2012. — Vol. 29, № 4. — P. 645–657.

249. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology / P.E. Castle, J.L. Walker, M. Schiffman, C.M. Wheeler // Int. J. Cancer. — 2005. — Vol. 117, № 6. — P. 1007–1012.

250. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution / S. Arena, M. Marconi, M. Ubertosi et al. // Minerva Ginecol. — 2012. — Vol. 54, № 3. — P. 225–237.

251. Human papillomavirus genotypes associated with cervical neoplasia in India / A. Peedicayil, P. Abraham, N. Sathish et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2009. — Vol. 16, № 4. — P. 1591–1595.

252. Human papillomavirus infection and grade squamous intraepitel lesions during pregnancy / A. Schneider, M. Hotz, A. Magori et al. // Int. J. Cancer. — 2007. — Vol. 40. — P. 198–201.

253. Human papillomavirus, cytomegalovirus, and adeno-associated virus infections in pregnant and nonpregnant women with cervical intraepithelial neoplasia / M. Grce, K. Husnjak, M. Matovina et al. // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42, № 3. — P. 1341–1344.

254. Jain A.G., Higgins R.V., Boyle M.J. Management of low-grade squamous intraepitel lesions during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 177, № 2. — P. 298–302.

255. Jr. A prospective evaluation of «see and treat» in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? / T.M. Numnum, T.O. Kirby, C.A. Leath 3rd et al. // J. Low Genit Tract Dis. — 2005. — Vol. 9, № 1. — P. 2–6.

256. Koss L.G. Diagnostic Cytology. — Philadelphia: J.B. Lippincott Company. — 2009. — 529 p.

257. Kowalska-Koprek U., Pajszczyk-Kieszkiewicz T., Karowicz-Biliniska A. Cervical dysplasia and cervical carcinoma in pregnant women // Ginekol. Pol. — 2005. — Vol. 76, № 3. — P. 203–208.

258. Krumholz B.A. Colposcopy in pregnancy: directed brush cytology compared with cervical biopsy // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 94, № 6. — P. 1054–1055.

259. Large loop excision of the transformation zone for treating cervical intraepithelial neoplasia: a 12-year experience / E. Paraskevaidis, G. Koliopoulos, V. Malamou-Mitsi et al. // Anticancer Res. — 2011. — Vol. 21, № 4B. — P. 3097–3099.

260. Levie M.D., Einstein M.H., Goldberg G.L. Cervical intraepithelial neoplasia: an overview of diagnosis and

management // Cancer Invest. — 2012. — Vol. 20, № 5–6. — P. 769–776.

261. Life stress and cervical squamous intraepithelial lesions in women with human papillomavirus and human immunodeficiency virus / D.B. Pereira, M.H. Antoni, A. Danielson et al. // Psychosom Med. — 2012. — Vol. 65, № 3. — P. 427–434.

262. Lindeque B.G. Management of cervical premalignant lesions // Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol. — 2005. — Vol. 19, № 4. — P. 545–561.

263. Lishner M. Cancer in pregnancy // Ann. Oncol. — 2009. — 14 Suppl 3. — P. 31–36.

264. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment / M. Takushi, H. Moromizato, K. Sakumoto, K. Kanazawa // Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 87, № 2. — P. 185–189.

265. Meisels A., Dubreuil-Charrois M. Hormonal cytology during pregnancy // Acta cytol. — 2006. — Vol. 10. — P. 376.

266. Merviel P. Management of cervical intraepithelial neoplasm during pregnancy // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2004. — Vol. 32, № 1. — P. 99–100.

267. Meyer I.O. The Cytology of Pregnancy // Acta cytol. — 2001. — № 5. — P. 320.

268. Miller E.M., Von Haam E. A comparison of the vaginal aspiratin and cervical scraping technics in the screening process for uterine cancer // Acta cytol. — 2011. — № 5. — P. 214–216.

269. Mitsuhashi A., Sekiya S. Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) during first trimester of pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2008. — Vol. 71, № 3. — P. 237–239.

270. Moscicki A.B. Cervical cytology testing in teens // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 17, № 5. — P. 471–475.

271. Nayar R., Tabbara S.O. Atypical squamous cells: update on current concepts // Clin. Lab. Med. — 2009. — Vol. 23, № 3. — P. 605–632.

272. Naylor B. The century for cytopatology // Acta Cytol. — 2011. — Vol. 44. — P. 709–725.

273. Needle versus loop diathermy excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial / T. Panoskaltsis, T.E. Ind, K. Perryman et al. // BJOG. — 2004. — Vol. 111, № 7. — P. 748–753.

274. New developments in cervical cancer screening and prevention / E. Franco, K. Syrjanen, C. de-Wlif et al. // Cancer Epidemili Biomarkers Prev. — 2006. — № 5. — P. 853–856.

275. Nguyen C., Montz F.J., Bristow R.E. Management of stage I cervical cancer in pregnancy // Obstet. Gynecol. Surv. — 2008. — Vol. 55, № 10. — P. 633–643.

276. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN / E.H. Hopman, F.J. Voorhorst, P. Kenemans et al. // Gynecol. Oncol. — 2010. — № 58. — P. 206–209.

277. Occlusion of the external cervical os after conization in a postpuerperal amenorrheic woman / K. Hirai, Y. Kanaoka,

T. Sumi et al. // Arch Gynecol Obstet. — 2009. — Vol. 270, № 1. — P. 64–66.

278. Palle C., Bangsboll S., Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2008. — Vol. 79, № 4. — P. 306–310.

279. Papanicolaou G.N. Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear. — N.Y.: Common Foundation, 2003. — P. 5–21.

280. Papanicolaou G.N., Traut H.F. The diagnostic values of vaginal smears in carcinoma of the uterine // Amer. J. Obst. and Gynec. — 2001. — Vol. 42. — P. 193–205.

281. Pavlidis N.A. Coexistence of pregnancy and malignancy // Oncologist. — 2009. — Vol. 7, № 4. — P. 279–287.

282. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions / N.P. Yost, J.T. Santoso, D.D. McIntire, F.A. Iliya // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 93, № 3. — P. 359–362.

283. Pregnancy and delivery outcomes after loop electrosurgical excision procedure of cervical intraepithelial neoplasia / D.Y. Qian, R.H. Zeng, D.H. Hong, J.M. Cen // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2004. — Vol. 39, № 5. — P. 326–328.

284. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia / G. Acharya, I. Kjeldberg, S.M. Hansen et al. // Arch. Gynecol. Obstet. — 2005. — Vol. 272, № 2. — P. 109–112.

285. Prevalence and typing of HPV DNA in atypical squamous cells in pregnant women / D.W. Lu, E.C. Pirog, X. Zhu et al. // Acta Cytol. — 2009. — Vol. 47, № 6. — P. 1008–1016.

286. Prevalence of types 16 and 33 is increased in high-risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse / N.W. Bulkmans, M.C. Bleeker, J. Berkhof et al. // Int. J. Cancer. — 2005. — Vol. 117, № 2. — P. 177–181.

287. Prevalence of high risk human papillomavirus types among Nicaraguan women with histological proved pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix / P. Hindryckx, A. Garcia, P. Claeys et al. // Sex. Transm. Infect. — 2006. — Vol. 82, № 4. — P. 334–336.

288. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy / K.J. Kaplan, L.A. Dainty, B. Dolinsky et al. // Cancer. — 2010. — Vol. 102, №4. — P. 228–232.

289. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan / M. Yokoyama, T. Iwasaka, C. Nagata et al. // Cancer Lett. — 2009. — Vol. 192, № 2. — P. 171–179.

290. Pundel J.P. Diagnosis of pregnancy by means of cytology // Acta cytol. — 2009. — Vol. 3, № 295. — P. 7.

291. Quint W.G., ter Harmsel W.A., van Doorn L.J. Vaccination against human papillomavirus for the prevention of cervical cancer // Ned. Tijdschr. Geneeskd. — 2006. — Vol. 150, № 25. — P. 1380–1384.

292. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist

performance / M. Pajtler, S. Audy-Jurkovic, L. Skopljanac-Macina et al. // Cytopathology. — 2006. — Vol. 17, № 3. — P. 121–126.

293. Report on Consensus conference on Cervical Cancer Screening and Management / A.B. Miller, S. Nazeer, S. Fonn et al. // Int. J. Cancer. — 2008. — № 86. — P. 440–447.

294. Richart R.M., Barron B.A. Screening strategies for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia // Cancer (Philad.). — 2011. — Vol. 47, № 5. — P. 1176–1181.

295. Risk factors for incident cervical intraepithelial neoplasia (CIN) among HIV-infected women: a prospective study / S. Fridmann, F. Boufassa, I. Cartier et al. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). — 2006. — Vol. 35, № 5. — P. 490–496.

296. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia among young women with abnormal screening cytology / S.L. Massad, S. Markwell, H.E. Cejtin, Y. Collins // J. Low Genit. Tract Dis. — 2005. — Vol. 9, № 4. — P. 225–229.

297. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study / K. Behbakht, J. Friedman, I. Heimler et al. // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 10, № 4. — P. 181–186.

298. Screening for cervical neoplasia during pregnancy / H.S. Cronje, E. van Rensburg, I. Niemand et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2008. — Vol. 68, № 1. — P. 19–23.

299. Sherman M.E., Castle P.E., Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H):

characteristics and histologic outcomes // Cancer. — 2006. — Vol. 9, № 7. — P. 25–29.

300. Siddiq T.S., Twigg J.P., Hammond R.H. Assessing the accuracy of colposcopy at predicting the outcome of abnormal cytology in pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2006. — Vol. 124, № 1. — P. 93–97.

301. Significance of AGUS Pap smears in pregnant and postpartum women / D.C. Chhieng, P. Elgert, J.F. Cangiarella, J.M. Cohen // Acta Cytol. — 2011. — Vol. 45, № 3. — P. 294–299.

302. Silverberg S.G., Ioffe O.B. Pathology of cervical cancer // Cancer J. — 2009. — Vol. 9, № 5. — P. 335–347.

303. Smith E.M., Jonson S.R., Jiang D. Abnormal cervical cytologic findings during pregnancy and in the postpartum period // Cancer Detect. Prev. — 2011. — Vol. 15, № 5. — P. 397–402.

304. Sood A.K., Sorosky J.I. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 25, № 2. — P. 343–352.

305. Soost H.-J. Lehrbuch der klinischen Zytodiagnostik. Stuttgart. — Georg Tieme Verlag. — 2008. — 424 p.

306. Spitzer M., Apgar B.S., Brotzman G.L. Management of Histologic Abnormalities of the Cervix // American Family Physician. — 2006. — Vol. 73, № 1. — P. 105–112.

307. Stanley F., Patten J.R. Diagnostic Cytopathology of the Uterine Cervix. — Basel, Munchen: S.Karger, 2008. — 336 p.

308. Steiner R.A. Gynecologic neoplasms in pregnancy // Ther. Umsch. — 2009. — Vol. 56, № 10. — P. 616–623.

309. Stoll P., Dallenbach-Hellweg G. Cytology in Gynecological Practice. — Berlin: Springer-Verlag, 2012. — 134 p.

310. Sweet R.L. Gynecologic conditions and bacterial vaginosis: implications for the non-pregnant patient // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 8, № 3–4. — P. 184–190.

311. Syrjanen K., Syrjanen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. — New York: J. Wiley & Sons, 2008. — P. 7–15.

312. Takahashi M. Color Atlas of Cancer Cytology. — Tokyo-N.Y.: Igaku-Shoin, 2008. — 575 p.

313. Tan L., Pepra E., Haloob R.K. The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix // J. Obstet. Gynaecol. — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 25–27.

314. Terai Y., Ueda M. Management of dysplasia of the uterine cervix // J. Ippon. Rinsho. — 2004. — № 62 (Suppl. 10). — P. 88–92.

315. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome / S.L. Samson, J.R. Bentley, T.J. Fahey et al. // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 105, № 2. — P. 325–332.

316. The effect of rout of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period / D. Ahdoot, M. Kristi, Van Nostard et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 178, № 6. — P. 1116–1143.

317. The inflammatory response following delivery is amplified in women who previously suffered from major

depression, suggesting that major depression is accompanied by a sensitization of the inflammatory response system / M. Maes, W. Ombelet, R. De Jongh et al. // J. Affect. Disord. — 2009. — Vol. 63, № 1–3. — P. 85–92.

318. The influence of smoking and other cofactors on the time to onset to cervical cancer in a southern European population / A. Matos, J. Moutinho, D. Pinto, R. Medeiros // Eur. J. Cancer Prev. — 2005. — Vol. 14, № 5. — P. 485–491.

319. The interrelation of HIV, cervical human papillomavirus, and neoplasia among antenatal clinic attenders in Tanzania / P. Mayaud, D.K. Gill, H.A. Weiss et al. // Sex. Transm. Infect. — 2011. — Vol. 77, № 4. — P. 248–254.

320. The level of antibody against E6 HPV 16 oncoprotein in blood sera of women with chronic HPV 16 infection and cervical cancer / W. Kedzia, A. Olejnic, M. Schmidt et al. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2006. — Vol. 27, № 1. — P. 65–68.

321. The recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women: a review of the literature / P.M. Tebeu, A.L. Major, P. Mhawech, E. Rapiti // Int. J. STD AIDS. — 2006. — Vol. 17, № 8. — P. 507–511.

322. The role of the mode of delivery in the alteration of intrapartum pathological cervical cytologic findings during the postpartum period / C.H. Siristatidis, N. Vitoratos, E. Michailidis et al. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2012. — Vol. 23, № 4. — P. 358–360.

323. The valute of colposcopy and computerised colposcopy in diagnosis and therapeutic management of CIN and early invasive cervical cancer in pregnant women / A. Basta,

A. Szczudrawa, K. Pitynski, W. Kolawa // Ginekol. Pol. — 2012. — Vol. 73, № 4. — P. 307–313.

324. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery / L. Sadler, A. Saftlas, W. Wang et al. // JAMA. — 2004. — Vol. 291, № 17. — P. 2100–2106.

325. Validation of a low-cost liquid-based screening method for cervical intraepithelial neoplasia / J.M. Lee, D. Kelly, P.E. Gravitt et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — № 4. — P. 17–19.

326. Volk E.E., Jax J.M., Kuntzman T.J. Cytologic findings in cervical smears in patients using intramuscular medroxyprogesterone acetate (Depo-provera) for contraception // Diagn. Cytopathol. — 2008. — Vol. 23, № 3. — P. 161–164.

327. Ward R.M., Bristow R.E. Cancer and pregnancy: recent developments // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 14, № 6. — P. 613–617.

328. Weaver B.A. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection // J. Am. Osteopath. Assoc. — 2006. — № 106 (3 Suppl 1). — P. 2–8.

329. Wenham J., Matijevic R. Post-partum hysterectomies: revisited // J. Perinat. Med. — 2011. — Vol. 29, № 3. — P. 260–265.

330. Wilczynski J.R., Szpakowski M., Nowak M. Cervical carcinoma and pregnancy-guidelines for the diagnosis and treatment: a proposal // Ginekol. Pol. — 2004. — Vol. 75, № 3. — P. 235–241.

331. Wiley D., Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection // Obstet. Gynecol. Surv. — 2006. — № 61 (Suppl 1). — P. 3–14.

332. Williams D.L., Dietrich C., McBroom J. Endocervical curettage when colposcopic examination is satisfactory and normal // Obstet. Gynecol. — 2008. — № 95 (6 Pt 1). — P. 801–803.

333. Zang X., Cheng X., Bian J. Papanicolaou test in pregnancy // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. — 2008. — Vol. 22, № 2. — P. 174–176.

334. Zanotti K.M., Belinson J.L., Kennedy A.W. Treatment of gynecologic cancers in pregnancy // Semin. Oncol. — 2008. — Vol. 27, № 6. — P. 686–698.

335. Zinser H.K. Die Zytodiagnostik in der Gynakologie. — Jena: Gustav Fischer Verlag, 2007. — 199 p.