

# Патологія цервікального епітелію у жінок з різними формами безплідності

**К. В. Серєда**

Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Ненастання вагітності у пари, яка не запобігає заплідненню, протягом 12 міс та більше визначають як безплідність. Цей діагноз є особливим як через соціальну складову, так і внаслідок залучення до нього двох осіб, а також через поліетиологічність. Патологія цервікального епітелію є поширеною серед жінок репродуктивного віку. У пацієнток із безплідністю вона має значення власне як чинник фертильних розладів. Окрім того, існує можливий вплив різних методів лікування патології каналу шийки матки на перебіг вагітності, що настала після лікування.

**Мета дослідження:** вивчення поширеності цервікальної патології у пацієнток із різними видами безплідності.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати рідинної цитології та тестування на вірус папіломи людини (ВПЛ) у 416 жінок, яких було розподілено на чотири групи: до I групи увійшли 108 пацієнток з безплідністю, асоційованою з ановуляцією, до II групи – 101 пацієнтка з трубно-перитонеальною безплідністю, до III групи – 102 жінки з чоловічим чинником безплідності у шлюбі, до IV групи – 105 жінок, які звернулись для профілактичного обстеження.

**Результати.** Загальна частота ранніх цервікальних уражень різного ступеня тяжкості вагомо відрізнялась у групах обстежених – від найменшої 25,9% у групі пацієнток з безплідням, асоційованим з ановуляцією, та 35,2% – у групі жінок, які звернулись для профілактичного обстеження, до 50,9% серед жінок із перитонеальними причинами ненастання вагітності та 52,4% – у групі із чоловічим чинником безплідності.

У двох останніх зазначених групах частота виявлення тяжкого інтраепітеліального ураження (7,8% та 7,9% відповідно) була вищою, ніж в інших групах, де її встановлено на рівні не більше 1,5%. Установлено також більш високу частоту інфікування ВПЛ у групах трубно-перитонеальної безплідності – 68,6%, чоловічої безплідності – 63,4%, тоді як у групі пацієнток з ановуляцією її поширеність була на рівні 35,1%, що не перевищує показник здорових жінок контрольної групи – 25,7%.

**Висновки.** 1. Пацієнтки з безплідністю перитонеального генезу та із чоловічим чинником безплідності мають більш високу частоту ранніх цервікальних змін (50,9% та 52,9% відповідно), ніж здорові жінки репродуктивного віку (35,2%). 2. У випадках безплідності перитонеального та чоловічого чинників частота інфікування ВПЛ є вищою за частоту виявлених цитологічним методом уражень цервікального епітелію (68,6% та 63,4% відповідно), що дозволяє рекомендувати ВПЛ-тест включити до переліку обов'язкових досліджень під час підготовки до програми допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** безплідність, вірус папіломи людини, рідинна цитологія, ранні цервікальні ураження.

## Pathology of cervical epithelium in women with various forms of infertility

**K. V. Sereda**

Failure to conceive in a couple, that does not prevent fertilization for 12 months or more, is defined as infertility. This diagnosis is special one both because of the social component and of the involvement of two persons in it, as well as because of polyetiological factors. Pathology of the cervical epithelium is a common problem among women of reproductive age. In patients with infertility, it has its own significance as a factor for fertility disorders. In addition, there is a possible influence of different methods of treatment of pathology of the cervical canal on the course of pregnancy that occurred after treatment.

**The objective:** to study the prevalence of cervical pathology in patients with various types of infertility.

**Materials and methods.** The results of liquid cytology and human papillomavirus (HPV) testing were analyzed in 416 women, who were divided into four groups: I group included 108 patients with infertility associated with anovulation, II group – 101 patients with infertility of tubal origin, III group – 102 women with a male infertility factor in marriage, IV group – 105 women who applied for a preventive examination.

**Results.** The general frequency of early cervical lesions of severity various degrees was differed significantly in the groups of the examined persons – from the lowest 25.9% in the group of patients with infertility associated with anovulation, and 35.2% in the group of women who applied for a preventive examination, to 50.9% among women with infertility of tubal origin and 52.4% – in the group with a male infertility factor.

In the last two mentioned groups, the frequency of severe intraepithelial lesions (7.8% and 7.9%, respectively) was higher than in the other groups, where it was established at a level of no more than 1.5%. A higher rate of HPV infection was also established in the groups infertility of tubal origin – 68.6%, male infertility – 63.4%, while in the group of patients with anovulation infertility its prevalence was at the level of 35.1%, which does not exceed the rate of healthy women in control group – 25.7%.

**Conclusions.** 1. Patients with infertility of tubal origin and male factor infertility have a higher frequency of early cervical changes (50.9% and 52.9%, respectively) than healthy women of reproductive age (35.2%). 2. In cases of tubal and male factor infertility, the frequency of HPV infection is higher than the rate of the cervical epithelium lesions detected by the cytological method (68.6% and 63.4%, respectively), which allows us to recommend the HPV test to include in the list of mandatory examinations during preparation for the program of assisted reproductive technologies.

**Keywords:** infertility, human papillomavirus, liquid cytology, early cervical lesions.

Безплідність – нездатність пари досягти настання вагітності протягом 12 міс та більше регулярно-го статевого життя без контрацепції. Особливостями діагнозу безплідності є саме залучення до нього двох осіб, можливість комбінації патогенетичних чинників обох, а також незвертання по медичну допомогу. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я свідчать, що не менше 48 млн пар у світі живуть з проблемою безплідності [1].

Залежно від наявності у минулому вагітностей, попри їхній результат, безплідність поділяють на первинну та вторинну. Фактори ризику безплідності є надзвичайно численними та в різний спосіб класифікованими, також вони мають низьку чутливість на специфічність.

Зокрема, N. Hazlina et al. (2022) провели мета-аналіз 32 досліджень, присвячених патогенетичним чинникам безплідності. Аналіз охопив майже 125 тис. жінок, продемонстрував вагомий вплив на порушення реалізації репродуктивної функції паління (відносний ризик 1,85), психологічного стресу (відносний ризик 1,6) та депресії (відносний ризик 1,4) [2].

Розлади ендокринної регуляції на різних рівнях, тяжкі соматичні захворювання, спайкова хвороба черевної порожнини, ендометріоз, порушення імунологічної толерантності належать до можливих патогенетичних чинників безплідності. П'ятнадцять відсотків всіх безплідних пар не мають визначеного чинника порушення фертильності [3].

Надзвичайно поширеним явищем серед жінок є патологія цервікального епітелію – доброякісні та передракові зміни циліндричного та багатошарового плоского епітелію. Протягом останнього часу в усьому світі спостерігають підвищення частоти так званих ранніх цервікальних уражень – РЦУ (early cervical lesions – ECL). До них належить цервікальна інтраепітеліальна неоплазія I, II та III ст., а також преінвазивна карцинома.

Так, у Норвегії частота їхнього виявлення серед жінок вікової категорії 25–65 років у проміжку 1992–2016 рр. зросла від 3,6% до 6,7% [4]. Проведене у Сомалі дослідження продемонструвало, що частота РЦУ у країні сягає 12,6% [5].

Цервікальний епітелій певною мірою можна вважати відображенням узгодженої регуляції багатьох систем організму – імунної та ендокринної зокрема, тобто тих, що відіграють важливу роль і в реалізації репродуктивної функції. Тому очікуваним є підвищення частоти РЦУ у жінок з ненастанням вагітності. Проте важливо урахувати патогенетичне значення РЦУ для прогнозу лікування безплідності, а також виношування вагітності.

Зокрема, попри відсутність доказів безпосереднього негативного впливу вірусу папіломи людини (ВПЛ) на реалізацію репродуктивної функції, вплив цього вірусу на системний та локальний імунітет є досить багатограним та може включати фертильність [6]. Водночас, різні методи, які застосовують для лікування цервікальної патології, впливають на ефективність лікування безплідності та виношування вагітності [7, 8].

Безплідність є важливою складовою не лише особистого, але і соціального здоров'я. Питання демографічного відновлення постає все гостріше в умовах повномасштабного нападу агресора, загибелі репродуктивно активної частини населення. Від першої дитини, народженої 1978 року після застосування технології *in vitro*, до сьогодні можливості репродуктології постійно удосконалюються, втім ефективність її не перевищує 30% [9]. Причини такого низького рівня успіху допоміжних репродуктивних технологій лежать у площинах материнського здоров'я, якості ембріона, часі та умовах його перенесення.

Стан цервікального епітелію у жінок, що планують лікування безплідності шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій, має значення як для виявлення протипоказань до виношування вагітності, так і для виключення чинників, що перешкоджають успішності терапії. Крім того, невід'ємною складовою допоміжних репродуктивних технологій є навантаження екзогенними жіночими статевими гормонами, а їхній вплив на прогресування цервікальної патології значний [10, 11].

Сучасні глобальні погляди на скринінг цервікальної патології передбачає періодичне цитологічне дослідження та тест на ВПЛ. W. Ren et al. (2021) проаналізували 29 національних керівництв проведення цервікального скринінгу [12]. Єдиною відмінністю між ними стала різниця у рекомендованому інтервалі між котестуванням – від 3 до 5 років. Більшість керівництв погоджуються щодо доцільності проведення кольпоскопії лише у жінок з патологічними результатами ПАП-тесту [13].

ПАП-тест передбачає оцінювання клітин на підставі дослідження рис ядра та визначення ядерно-цитоплазматичного співвідношення після особливого їхнього забарвлення. Методика Папаніколау створює умови для чіткого зафарбовування хроматину та цитоплазми, інтенсивність якого залежить від мітотичної активності [14, 15].

Класифікаційну систему Bethesda було розроблено 1988 р. у тому самому маленькому американському університетському містечку як відповідь на гучні журналістські розслідування про низьку прогностичну цінність класифікації за Папаніколау, яку застосовували у лабораторіях того часу. Виникла мішанина щодо термінів трьох ступенів дисплазії, запропонованих автором у 40-х роках ХХ сторіччя, та впровадженням Richart 1964 р. поняття «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (ЦІН). Розширення знань про ВПЛ та його патогенетичний вплив на цервікальний епітелій ще більше поглиблювало непорозуміння між лабораторіями та лікарями.

Від того часу минуло 35 років, система зазнала кількох переглядів, але головні її положення лишилися незмінними. У системі Bethesda патологію клітин багатошарового плоского епітелію (сквамозних) представлено такими варіантами:

1. Атипові сквамозні клітини невизначеного значення – Atypical squamous cells undetermined significance (ASCUS).

- Інтраепітеліальні сквамозні ураження низького ступеня – Low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), що включають зміни, спричинені у клітині вірусом папіломи людини, легку дисплазію та цервікальну інтраепітеліальну неоплазію 1-го ступеня.
- Інтраепітеліальні сквамозні ураження тяжкого ступеня – High-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), що включають середнього та тяжкого ступеня дисплазію, цервікальну інтраепітеліальну неоплазію 2-го та 3-го ступенів, карциному in situ.
- Клітини сквамозної карциноми.

**Мета дослідження:** вивчення поширеності цервікальної патології у пацієнок з різними видами безплідності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 416 жінок, які звернулись по медичну допомогу до Київського міського центру репродуктивної медицини протягом 2020–2023 рр. Пацієнок було розподілено на чотири групи.

До I, II, III груп дослідження включено пацієнок, що звернулись до фахівців Центру щодо ненастання вагітності протягом 12 міс та більше. За результатами обстеження пацієнок було розподілено так:

I група – 108 пацієнок з безплідністю, асоційованою з ановуляцією;

II група – 101 пацієнтка з трубно-перитонеальною безплідністю;

III група – 102 жінки, які мали причиною безплідного шлюбу чоловічі чинники.

До контрольної групи увійшли 105 пацієнок, які звернулись до Центру для планового профілактичного обстеження.

У всіх пацієнок під час первинного обстеження було отримано матеріал для проведення рідинної цитології, визначення ДНК (ВПЛ) високоонкогенних

типів – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66-го та 68-го методом ПЛР у режимі Real-time. У групах проаналізовано дані цитологічного дослідження поширеності різних типів та інфікування ВПЛ. Лабораторну частину дослідження виконано на базі лабораторії «Сінево» із використанням набору реактивів Corbet Resaerch (Австралія).

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою t-критерію Стьюдента (для визначення відмінностей частоти кожного явища у групі,  $p \leq 0,05$  свідчило про вірогідність відмінностей) та методу Шапіро–Уїлка (для оцінювання статистичної відмінності розподілу груп за ознакою,  $p \leq \alpha_2$  свідчило про нерівномірність розподілу).

Текст статті та дані, наведені у ній, були розглянуті та схвалені Комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 2 від 6 березня 2023 р.)

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патологія цервікального епітелію є залежною від віку, що пов'язано з особливостями гормональної регуляції та сексуальною активністю. Так, частота CIN II серед жінок віком 25–34 років сягає 14,1%, після 50 років – лише 5% [7]. Тому на початку дослідження важливо було порівняти групи за віковим складом (табл. 1).

Отже, групи пацієнок, що звернулись по допомогу з приводу безплідності, були неоднорідними за віковим складом. Група жінок з чоловічим чинником ненастання вагітності за віковим складом є близькою до групи здорових жінок. Натомість у групі безплідності, асоційованої з ановуляцією, домінує вікова категорія 25–34 роки (38,8%), у групі з чоловічим фактором 41,9% жінок також входили у цю категорію.

Таблиця 1

Розподіл пацієнок за віком, n (%)

Вік	I група, n=108	II група, n=102 <sup>ε</sup>	III група, n=101	Контрольна група, n=105
Менше 25 років	6 (5,5)*	10 (9,8)	13 (12,8)	11 (10,4)
25–34 роки	40 (38,8)	18(17,6)*	42 (41,6)	28 (43,1)
35–44 роки	44 (40,7)	54(52,9)*	32 (31,6)	20 (30,8)
45 років та більше	18 (16,6)	20 (31,7)*	14 (13,8)	6 (9,2)

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою; <sup>ε</sup> –  $p \leq \alpha_2$  порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

Результати ПАП-тесту методом рідинної цитології в обстежених пацієнок, n (%)

Результат	I група, n=108 <sup>β</sup>	II група, n=102 <sup>ε</sup>	III група, n=101 <sup>ε</sup>	Контрольна група, n=105
NSIL	80 (74,1)	50 (49,0)*	48 (47,5)	68 (64,8)
ASCUS	12 (11,1)	20 (19,6)	25 (24,7)	25 (23,8)
LSIL	14 (13,0)	24 (23,5)*	20 (19,8)	10 (9,5)
HSIL	2 (1,5)	8 (7,8)*	8 (7,9)*	2 (1,9)

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою; <sup>ε</sup> –  $p \leq \alpha_2$  порівняно з контрольною групою; <sup>β</sup> –  $p \leq 32\alpha_2$  порівняно з іншими групами безплідності.

Результати виявлення типів ВПЛ в обстежених пацієнток, n (%)

Результат	I група, n=108 <sup>β</sup>	II група, n=102 <sup>ε</sup>	III група, n=101 <sup>ε</sup>	Контрольна група, n=105
Не виявлено жодного типу	70 (64,8)	32 (31,4)*	37 (56,4)*	78 (74,3)
1–2 типи	29 (26,9)	39 (38,2)	45 (44,6)*	20 (19,0)
3–4 типи	8 (7,4)	24 (23,5)*	17 (16,8)	7 (6,7)
4 та більше типів	1 (0,9)	7 (6,8)*	2 (2,0)	-

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою; <sup>ε</sup> –  $p \leq \alpha_2$  порівняно з контрольною групою; <sup>β</sup> –  $p \leq 32\alpha_2$  порівняно з іншими групами безплідності.

У II групі цю вікову категорію представлено найменше. У II групі також привертає на себе увагу найбільша серед всіх груп частка пацієнток віком 45 років та більше (31,7%). Менша частка пацієнток такого віку у I групі має пояснення – маючи розлади менструальної функції, ці жінки звертаються по медичну допомогу у більш молодому віці, натомість у ній вірогідно менше і пацієнток віком менше 25 років. Пацієнток такого віку частіше фіксували у групі з чоловічою безплідністю (12,8%).

Результати ПАП-тесту у пацієнток груп дослідження наведено у табл. 2.

Загальна частота РЦУ різного ступеня тяжкості вагомо відрізнялась у групах обстежених – від найменшої – 25,9% у групі ендокринної безплідності та 35,2% - у групі контролю до 50,9% серед жінок з перитонеальними причинами ненастання вагітності та 52,4% – у групі з чоловічим чинником. K. Normuzd et al. (2013), провівши мета-аналіз, що охопив понад 1 млн жінок, засвідчили, що поширеність цервікальних уражень різного ступеня тяжкості у різних країнах світу коливається у межах 12–24% [16].

У дослідженні не було жінок з виявленою на етапі цитологічного дослідження сквамозною карциномою, але в усіх групах були пацієнтки з інтраепітеліальним ураженням тяжкого ступеня. Групи були неоднорідними за цим показником – серед здорових жінок, що звернулись для профілактичного огляду, такий результат було виявлено лише у двох (1,9%).

Саме таку поширеність HSIL було виявлено і в групі жінок з ендокринною безплідністю (1,5%). Жінки цієї групи мали довший період лікування безплідності, протягом якого регулярно звертались до лікарів, проходили цервікальний скринінг. Тому ураження цервікального епітелію у них було виявлено раніше та раніше проведено лікування. Завдяки цьому дана група відрізнялась і від контрольної групи здорових жінок, де у кожному четвертому випадку було виявлено атипів сквамозні клітини невизначеного значення (23,8%), в I групі – 11,1% ( $p \leq 0,05$ ).

Натомість у групах з перитонеальною та чоловічою безплідністю HSIL виявляли у кілька разів частіше (7,8% та 7,9% відповідно). В обох ситуаціях це можна пов'язати з більшою поширеністю інфекційного процесу у піхві, що є невірусним фактором змін цервікального епітелію та доповнює дію ВПЛ. L. Gu et al. (2019) надають дані про поширеність тяжких змін цервікального епітелію до 19,85% у віковій категорії 41–49 років та 10,54% – серед жінок віком 21–29

років, щоправда, мова йшла лише про пацієнток з виявленою ДНК ВПЛ [17].

Групи з перитонеальною та чоловічою безплідністю вірогідно відрізнялись від контрольної за частотою виявлення інтраепітеліальних сквамозних уражень низького ступеня – вона у них вдвічі вища.

E. Kindrativ та N. I. Henyuk (2021) досліджували тяжкість цервікальної патології у жінок з безплідністю на гістологічному рівні. На підставі серії спостережень вони продемонстрували більшу глибину ураження у жінок з трубними чинниками безплідності, ніж у разі всіх інших [18].

Одним з найгучніших відкриттів ХХ сторіччя стало визначення ролі інфікування ВПЛ у патогенезі уражень плоского цервікального епітелію. Їхньому розвитку крім інфекційного фактора сприяють паління та різного походження імуносупресія, гормональний дисбаланс [19].

Результати обстеження на ВПЛ онкогенних типів надано у табл. 3.

За даними цього дослідження, у контрольній групі кожна четверта жінка є носієм одного або більше типів ВПЛ. Це більше за дані щодо світових популяцій, доступні для порівняння. G. Vural et al. (2021) свідчать про частоту виявлення у 10,7% у Туреччині [20], X. Li et al. (2022) – 18,8% серед популяції Шанхаю [21], R. Lewis et al. (2015) – 19,9% у США [22].

Водночас, у групах безплідності частота виявлення ВПЛ коливається від 35,1% у групі ановуляції до 68,6% у групі перитонеального чинника та 63,4% у групі чоловічого чинника. Крім того, що частота виявлення ВПЛ у групах перитонеальної та чоловічої безплідності була значно вищою за показник контрольної групи. Привертає на себе увагу, що частота інфікування ВПЛ у цих групах була вищою за частоту виявлення змін цервікального епітелію.

Таке підвищення частоти інфікування може мати кілька пояснень. Як чоловічий, так і перитонеальний чинники безплідності є асоційованими із запальним процесом, не в останню чергу спричиненим збудниками, що передаються статевим шляхом. Тобто висока частота інфікування ВПЛ є результатом тих самих процесів, що призвели до порушення прохідності маткових труб або зниження якості сперми.

Проблема змін локального цервікального імунітету на тлі інфікування ВПЛ належить до широко обговорюваних тем. Провідними механізмами вважають індукцію утворення протизапальних інтерлейкіну-10

Частота виявлення типів ВПЛ в обстежених пацієнток, n (%)

Тип ВПЛ	I група, n=108	II група, n=102	III група, n=101	Контрольна група, n=105
16-й	19 (17,6)	43(42,1)*	42 (41,6)*	20(19,0)
18-й	16(14,8)	30 (29,4)*	29 (28,7)*	18(17,1)
31-й	8(7,4)	7(6,7)	10 (9,9)	5 (4,8)
33-й	7(6,4)	6 (5,9)	8 (7,9)	2 (1,9)
35-й	5 (4,6)	4 (3,9)	5 (4,5)	3 (2,9)
39-й	4 (3,7)	4 (3,9)	4 (3,9)	3 (2,9)
45-й	4 (3,7)	4 (3,9)	3 (3,0)	2 (1,9)
51-й	4 (3,7)	3 (2,9)	3 (3,0)	2 (1,9)
52-й	3 (2,8)	3 (2,9)	3 (3,0)	1 (1,0)
56-й	3 (2,8)	3 (2,9)	3 (3,0)	1 (1,0)
58-й	3 (2,8)	2 (2,0)	2 (2,0)	1 (1,0)
59-й	2 (1,9)	1 (0,9)	2 (2,0)	1 (1,0)
66-й	3 (2,8)	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
68-й	1(0,9)	1(0,9)	1 (1,0)	1 (1,0)

Примітка. \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою.

і трансформівного фактора росту [23] та порушення балансу Т-хелперів та Т-супресорів [24, 25]. Пригнічення локальної імунної відповіді, неможливість реалізації повноцінної імунологічної реакції є провідними чинниками персистенції вірусу та, власне, злоякісної трансформації епітелію [26, 27].

У групі перитонеальної безплідності привертає увагу тенденція до збільшення частки пацієнток, у яких виявлено 4 та більше типів вірусу. Хоча не описано зростання ризику злоякісної трансформації епітелію від збільшення кількості типів вірусу, ця тенденція може мати пояснення у більш вираженій неспроможності локальної імунної відповіді у жінок з перитонеальними причинами безплідності.

За даними G. Vural at N. Polat (2021), які вивчали поширеність різних типів ВПЛ серед мешканок Стамбула (Туреччина), найбільш поширеним типом є саме 16-й – його автори виявили у 41,7% зі всіх випадків інфікування. У цьому дослідженні 16-й тип ВПЛ у групі контролю зафіксовано у 74,1% зі всіх випадків виявлення вірусу, у групі безплідності, асоційованої з ановуляцією, – у 47,4%, в групі перитонеальної безплідності – у 64,1%, у групі чоловічої безплідності – у 65,6% (табл. 4).

Можна зробити висновок, що в українській популяції частка ВПЛ 16-го типу є найвищою. Наступним за частотою виявлення у цьому дослідженні є ВПЛ

18-го типу, що також відрізняє його від результатів обстеження мешканок Стамбула, у яких другими за поширеністю були 31-й та 52-й типи.

Пацієнтки, що звернулись за допомогою з причини ненастання вагітності, мали неоднакову частоту інфікування високоонкогенними штамми ВПЛ, а саме – 16-й та 18-й його типи виявляли значно частіше у жінок з перитонеальним та чоловічим факторами безплідності, ніж у здорових жінок та у пацієнток з безплідням, асоційованим з ановуляцією. Аналогічну закономірність зафіксовано для 18-го типу, решту високоонкогенних типів ВПЛ було виявлено з однаковою та незначною частотою у всіх групах.

## ВИСНОВКИ

1. Пацієнтки з безплідністю перитонеального та чоловічого походження мають більш високу частоту ранніх цервікальних змін (50,9% та 52,9% відповідно), ніж здорові жінки репродуктивного віку (35,2%).

2. У випадках безплідності перитонеального та чоловічого чинників частота інфікування ВПЛ є вищою за частоту виявлених цитологічним методом уражень цервікального епітелію (68,6% та 63,4% відповідно), що дозволяє рекомендувати ВПЛ-тест внести до переліку обов'язкових досліджень під час підготовки до застосування програми допоміжних репродуктивних технологій.

## Відомості про автора

**Середа Катерина Василівна** – акушер-гінеколог, Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини; тел.: (067) 810-87-57. E-mail: info@berekhynya.com  
ORCID: 0009-0008-6387-7375

## Information about the author

**Sereda Kateryna V.** – MD, Obstetrician-Gynecologist, Kyiv city center of reproductive and perinatal medicine; tel.: (067) 810-87-57. E-mail: info@berekhynya.com  
ORCID: 0009-0008-6387-7375

## ПОСИЛАННЯ

- Segal TR, Giudice LC. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. *Fertil Steril*. 2019;112(4):613-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.001.
- Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(3):e057132. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057132.
- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
- Orumaa M, Leinonen MK, Campbell S, Møller B, Myklebust TÅ, Nygård M. Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: Nationwide study from 1992 to 2016. *Int J Cancer*. 2019;145(10):2629-38. doi: 10.1002/ijc.32195.
- Kurtay S, Ali KY, Hussein AI. Frequency of cervical premalignant lesions in the gynecologic patients of a tertiary hospital in Mogadishu, Somalia. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):501. doi: 10.1186/s12905-022-02106-0.
- Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, Rezeberga D, Kroica J, Liepniece-Karele I, et al. Association between vaginal microflora, high-risk hpv infection and hpv e6/e7 expression in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet, Gynecol Reprod Biol*. 2022;270:31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.128.
- Kostyuk IU. Pregnancy and childbirth in women who underwent various methods of treatment of cervical pathology. *Women's reproductive health*. 2020;2:35-9.
- Kostyuk IU. The effect of surgical methods of treatment of the cervix on the reproductive function of women. *Women's reproductive health*. 2020;4(44):13-7.
- Rienzi L, Cimadomo D, Vaiarelli A, Gennarelli G, Holte J, Livi C, et al. Measuring success in IVF is a complex multidisciplinary task: time for a consensus? *Reprod Biomed Online*. 2021;43(5):775-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.08.012.
- Beraya DU. Features of gynecological pathology in women with infertility and thyroid gland pathology. *Reproductive health of women*; 2022;8:68-72. doi: 10.30841/27088731.8.2022.273298.
- Berger E, Chablos P, Quay N, Sann A, Walton S, Germond M, et al. An open, randomized, group-comparative bi-centre study comparing recombinant FSH Follitropinum beta 150 IU and highly purified urinary FSH 225 IU as a fixed dose regimen in IVF/ICSI treatment. *Human Reprod*. 2019;14(11):61-2. doi: 10.1093/humrep/14.Suppl.3.61-a.
- Ren WH, Zhao XL, Zhao FH. Global guidelines for cervical cancer screening: a systematic review. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021;101:1882-9. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20210115-00134.
- Tidy JA, Lyon R, Ellis K, Macdonald M, Palmer JE. The impact of age and high-risk human papillomavirus (hrHPV) status on the prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in women with persistent hrHPV-positive, cytology-negative screening samples: a prospective cohort study. *BJOG*. 2020;127(10):1260-7. doi: 10.1111/1471-0528.16250.
- Burka OA, Lygyrda NF, Kutsovol W, Svintsitska AV. The cytological component of cervical cancer screening: causes of false negative and false positive results, and ways to avoid them. *Reprod Endocrinol*. 2021;57:61-7. doi: 10.18370/2309-4117.2021.57.61-67.
- Birdsong G, Husain M, Faison T, Ferris DG, Fetterman B, Flowers LC, et al. Cervicovaginal Cytology Based on the Papanicolaou Technique. Approved Guideline-Third Edition. GP15-A3. Clinical Laboratory Standards Institute. 2008. 13 p.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5):S28-35. doi: 10.1097/LGT.0b013e318285423c.
- Gu L, Hong Z, Gao H, Qiu L, Di W. Incidence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma in women with high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: A retrospective analysis of 1858 cases stratified by age and human papillomavirus genotype. *Cytopathol*. 2019;30(4):419-25. doi: 10.1111/cyt.12717.
- Kindrativ EO, Henyk NI. Pathomorphology of cervical intraepithelial neoplasia in woman with infertility. *World Med Biol*. 2021;53-7. doi:10.26724/2079-8334-2021-2-76-53-57.
- Mello V, Sundstrom RK. Cervical Intraepithelial Neoplasia [Internet]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544371/>
- Vural G, Polat N. Human Papilloma Virus Frequency and Genotypes; Evaluation of the 4879 Screenings Made with Polymerase Chain Reaction and Chip Array Between 2001 and 2019 in Istanbul. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2021;55(2):232-6. doi: 10.14744/SEMB.2021.67355.
- Li X, Xiang F, Dai J, Zhang T, Chen Z, Zhang M, et al. Prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection and genotype distribution in Shanghai, China. *Virology*. 2022;19(1):146. doi: 10.1186/s12985-022-01879-y.
- Lewis RM, Laprise JF, Gargano JW, Unger ER, Querec TD, Chesson HW, et al. Estimated Prevalence and Incidence of Disease-Associated Human Papillomavirus Types Among 15- to 59-Year-Olds in the United States. *Sex Transm Dis*. 2021;48(4):273-7. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001356.
- Piersma SJ. Immunosuppressive tumor microenvironment in cervical cancer patients. *Cancer Microenviron*. 2011;4(3):361-75. doi: 10.1007/s12307-011-0066-7.
- Alves DB, Tozetti IA, Gatto FA, Casandri F, Ferreira AM, Carlos Eurico Dos Santos F, et al. CD4 and CD8 T lymphocytes and NK cells in the stroma of the uterine cervix of women infected with human papillomavirus. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(4):425-9. doi: 10.1590/s0037-86822010000400018.
- Song D, Li H, Li H, Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(2):600-06. doi: 10.3892/ol.2015.3295.
- Britto AMA, Goes LR, Sivo A, Policarpo C, Meirrelles R, Furtado Y, et al. HPV Induces Changes in Innate Immune and Adhesion Molecule Markers in Cervical Mucosa With Potential Impact on HIV Infection. *Front Immunol*. 2020;11:2078. doi: 10.3389/fimmu.2020.02078.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5):S1-S27. doi: 10.1097/LGT.0b013e318287d329.

*Стаття надійшла до редакції 07.04.2023. – Дата першого рішення 12.04.2023. – Стаття подана до друку 24.05.2023*