УДК 618.146-07-08-084+616-006.52-071.1

Фармакологічна корекція імунологічних порушень у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, асоційованою з папіломавірусною інфекцією

В. О. Бенюк, В. Г. Гінзбург, В. М. Гончаренко, Т. Р. Никонюк, Т. Г. Ласкава, І. А. Усевич, М. Є. Россовська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Незважаючи на успіхи, досягнуті в реалізації скринінгових програм і лікуванні захворювань, спричинених папіломавірусною інфекцією (ПВІ), частота цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) середнього та високого ступенів, асоційованої з вірусом папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛ ВКР), становить від 9 до 21%.

Вагінальний дисбіоз, розвиток імунодефіцитних станів на тлі тривалої персистенції ВПЛ потребує застосування ефективної імуномодулювальної та противірусної терапії перед оперативним лікуванням шийки матки у жінок перименопаузального віку з рецидивною CIN II.

Мета дослідження: **оцінювання ефективності противірусної та імуномодулювальної терапії шляхом визначення стану вагінального біоценозу, імунологічного статусу і папіломавірусного навантаження слизової оболонки шийки матки перед оперативним лікуванням у жінок перименопаузального віку з рецидивною CIN II.**

Матеріали та методи. **Проведено проспективне дослідження у 98 жінок віком від 40 до 55 років. З них до основної групи увійшли 60 пацієнток з морфологічно верифікованою рецидивною CIN II, асоційованою з ВПЛ ВКР; до групи контролю – 38 жінок з негативними результатами ВПЛ-тестування, без тяжкої гінекологічної та соматичної патології. В основній групі перорально застосовували комплекс, у складі якого купаж рослинних екстрактів трави щучки дернистої (Deschampsia caespitosa), трави війника наземного (Calamagrostis epigeios), трави ехінацеї пурпурової (Echinaceae purpureae).**

Досліджено вагінальний біоценоз за критеріями Хей–Айсон та імунологічний статус обстежуваних жінок твердофазним імуноферментним методом з визначенням антитіл класу IgG, IgM, IgA у сироватці крові та цервікальному слизі, рівнів інтерлейкіну-1β (IL-1β), інтерферонів альфа (ІФН-α), гамма (ІФН-γ), фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α); кількісно оцінено ДНК ВПЛ ВКР у слизовій оболонці шийки матки методом PCR in Real Time. Дослідження проведені до та після застосованої терапії.

Результати. **Вивчення вагінального вмісту виявило наявність бактеріального вагінозу у 65,0% пацієнток основної групи, частота якого у результаті проведеного лікування знизилась у 2 рази; кількість жінок з проміжним типом вагінального вмісту збільшилась у 2,8 раза (51,7%), з нормоценозом – у 2,5 раза. Зафіксовано порушення у системах клітинного і гуморального імунітету.**

Після лікування відзначали підвищення вірусного навантаження категорії значущого «порогового» (3–5 lg) в 1,25 раза, з показниками категорії порогу прогресії «вище» (>5 lg) – у 2,3 раза, що відображає природний кліренс ВПЛ. Прямого кореляційного взаємозв'язку між активністю вірусного навантаження і ступенем CIN та позитивних морфологічних змін щодо регресії інтраепітеліальних уражень шийки матки не визначено.

Висновки. **Застосування комплексу, у складі якого купаж рослинних екстрактів трави щучки дернистої (Deschampsia caespitosa), трави війника наземного (Calamagrostis epigeios), трави ехінацеї пурпурової (Echinaceae purpureae) покращує стан вагінального біоценозу, показники клітинної і гуморальної ланок імунітету, сприяє елімінації ВПЛ, має адекватну безпеку і переносимість, що визначає доцільність його використання у комплексному застосуванні при лікуванні цервікальних інтраепітеліальних неоплазій на підготовчому етапі перед хірургічним втручанням та у післяопераційний період з метою профілактики ускладнень і рецидивів.**

Ключові слова: *вірус папіломи людини, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вагінальний біоценоз, імунологічна реактивність, ВПЛ-тестування, вірусне навантаження, лікування, профілактика, фітокомплекс з противірусною та імуномодулювальною дією.*

© The Author(s) 2024 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Pharmacological correction of immunological disorders in perimenopausal women with recurrent epithelial cervical dysplasia associated with human papillomavirus infection

V. O. Beniuk, V. H. Ginzburg, V. M. Goncharenko, T. R. Nykoniuk, T. G. Laskava, I. A. Usevych, M. Ye. Rossovska

Despite the successes achieved in implementing screening programs and treating diseases caused by human papillomavirus (HPV) infection, the frequency of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of moderate and high grades associated with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) remains between 9% to 21%.

Vaginal dysbiosis and the development of immunodeficient states due to persistent HR-HPV infection require effective immunomodulatory and antiviral therapy before cervical surgery in perimenopausal women with recurrent CIN II.

The objective: to evaluate the effectiveness of antiviral and immunomodulatory therapy by determining the state of vaginal biocenosis, immunological status and papillomavirus load of the cervical mucosa before surgical treatment in perimenopausal women with recurrent CIN II.

Materials and methods. A prospective study was conducted on 98 women aged 40 to 55 years old, including 60 patients with morphologically verified recurrent CIN II associated with high-risk HPV, forming the main group. The control group comprised 38 women with negative HPV test results and without significant gynecological or somatic pathology. In the main group, a complex consisting of a blend of plant extracts of sod pike grass (Deschampsia caespitosa), ground cinquefoil grass (Calamagrostis epigeios), and echinacea purpurea grass (Echinaceae purpureae) was administered orally.

Vaginal microbiota was assessed using Hey-Ison criteria, and immunological status was examined in patients using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay to determine IgG, IgM, IgA antibodies in serum and cervical mucus, levels of interleukin-1β (IL-1β), interferons alpha (IFN-α), gamma (IFN-γ), tumor necrosis factor alpha (TNF-α). Additionally, the DNA of high-risk HPV in cervical mucosa was quantitatively assessed using real-time PCR. The investigations were conducted before and after the applied therapy.

Results. The investigation of vaginal content revealed the presence of bacterial vaginosis in 65.0% of patients in the main group, the frequency of which decreased by 2 times after treatment, with the number of women with an intermediate type of vaginal content increasing by 2.8 times (51.7%) and those with normal microbiota increasing by 2.5 times. Disruptions in cellular and humoral immunity systems were identified.

After treatment, there was an increase in viral load in the significant «threshold» category (3–5 lg) by 1.25 times and in the «above threshold for progression» category (>5 lg) by 2.3 times, reflecting natural HPV clearance. No direct correlation was found between viral load activity and the degree of CIN or positive morphological changes regarding regression of cervical intraepithelial lesions.

Conclusions. The use of a complex containing a blend of plant extracts of sod pike grass (Deschampsia caespitosa), ground cinquefoil grass (Calamagrostis epigeios), and echinacea purpurea grass (Echinacea purpureae) improves the state of vaginal biocenosis, indicators of cellular and humoral immunity, and promotes HPV elimination, it has adequate safety and tolerability, which determines the feasibility of its use in the complex treatment of cervical intraepithelial neoplasia at the preparatory stage before surgery and in the postoperative period to prevent complications and relapses.

Keywords: *human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal microbiota, immunological reactivity, HPV testing, viral load, treatment, prevention, phytocomplex with antiviral and immunomodulatory effects.*

Передракові стани і рак шийки матки (РШМ) залишаються актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення. Щорічно у світі, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, діагностують близько 2,5–3 млн випадків папіломавірусної інфекції (ПВІ) [25]. Незважаючи на успіхи, досягнуті в реалізації скринінгових програм і лікуванні захворювань, спричинених ПВІ, частота цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) або епітеліальної дисплазії шийки матки середнього та високого ступенів, асоційованої з вірусом папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛ ВКР), становить від 9 до 21% [3].

За даними Національного канцер-реєстру, у 2021 р. в Україні захворюваність на РШМ становила 18,4 на 100 тис. жінок, летальність – 7,7 на 100 тис. жіночого населення [9, 11, 20].

З початку XXI століття спостерігається прогресивне поширення ПВІ – кількість ВПЛ-інфікованих жінок у світі за останнє десятиріччя збільшилось майже у 10 разів, що зумовлено шляхами інфікування, високою контагіозністю і онкогенними властивостями збудника. З-понад 200 відомих типів ВПЛ найбільшу небезпеку щодо розвитку CIN і РШМ становлять високоонкогенні штами вірусу – 16,18, 26, 31 ,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82-й.

Патологічна трансформація клітин шийки матки залежить від багатьох факторів, зокрема від онкогенності генотипу ВПЛ, імунологічного статусу, генетичної схильності. Ранній сексуальний дебют, проміскуїтет, зловживання алкоголем, паління, відсутність бар'єрної контрацепції, тривале застосування оральних контрацептивів, супутні урогенітальні інфекції (трихомоніаз, хламідіоз, уреа- і мікоплазмоз, кандидози, герпесвіруси), стресові ситуації, незадовільні соціально-економічні умови підвищують ризик інфікування ВПЛ [6–9].

Крім описаних вище чинників розвитку неопластичних процесів шийки матки слід зазначити наявність дисгормональних станів з переважанням ановуляторних циклів, травматичних пошкоджень шийки матки під час пологів та абортів. ПВІ може створювати передумови для зниження фертильності, розвитку безпліддя і незворотних порушень в органах репродуктивної системи, що потенційно зумовлює підвищення частоти акушерсько-гінекологічних ускладнень і перинатальних втрат [9, 10, 14].

Дослідження останніх років доводять, що надзвичайно вагомим кофактором прогресування і персистенції ПВІ є стан піхвового дисбіозу. Контамінація ВПЛ з умовно-патогенною та патогенною бактеріальною, вірусною, грибковою або змішаною мікрофлорою значно підвищує ймовірність трансмісії ВПЛ і розвитку плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки (squamous intraepithelial lesion – SIL).

Зменшення кількості лактобактерій, зокрема *L. crispatus*, призводить до аномально високого рівня pH

піхви (>4,5) і розвитку бактеріального вагінозу (БВ), що, своєю чергою, асоціюється з підвищенням рівня прозапальних цитокінів, тривалою персистенцією запального процесу у зоні трансформації епітелію шийки матки і, як наслідок, розвитком диспластичних станів.

Аномальні вагінальні виділення, особливо за наявності БВ, аеробного вагініту (АВ), трихомоніазу, хламідіозу, значною мірою спричинюють розвиток запальних захворювань органів малого таза та післяопераційних ускладнень [3–5, 7, 8, 10,16, 22, 23, 26].

Ризик інфікування ВПЛ існує у будь-якому віці, але найчастіше ВПЛ діагностують у підлітків і молодих сексуально активних жінок. Перебіг ПВІ залежить від стану імунної системи і може бути транзиторним, латентним і персистувальним. Результати наукових досліджень свідчать, що за транзиторної форми перебігу захворювання майже у 80% пацієнток віком до 30 років відбувається спонтанна елімінація збудника. У разі латентного перебігу за виявлення ДНК вірусу відсутні клінічні і морфологічні прояви, що потребує ретельного контролю за станом епітелію шийки матки, піхви і вульви.

Регрес ВПЛ безпосередньо залежить від стану Т-клітинного імунітету і нейтралізуючих антитіл, які блокують поширення вірусної інфекції [8, 12–14, 17]. Персистенція ПВІ у поєднанні з імунодефіцитними станами і хронічними запальними процесами органів малого таза є однією з потенційних причин розвитку дисплазії та РШМ. У жінок віком від 35 років небезпека персистенції ВПЛ збільшується у 10 разів.

Жінки перименопаузального віку традиційно належать до групи ризику розвитку CIN і РШМ [1, 19]. Це пов'язано насамперед з низькою спонтанною елімінацією вірусу, тенденцією до персистенції ВПЛ на тлі хронічних рецидивних запальних процесів генітальної сфери, розвитком рецидиву дисплазії епітелію шийки матки (CIN II, CIN III) при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ і високому вірусному навантаженні.

Це пояснюється зменшеним у перименопаузі продукуванням статевих гормонів, що зумовлює сухість слизової оболонки піхви і зниження тургору шкірних покривів і, як наслідок, маніфестацію генітоуринарного синдрому з ризиком травматизації слизових оболонок піхви і піхвової частини шийки матки, що створює підґрунтя для розвитку і персистенції запального процесу. Такі вікові зміни зумовлюють частий розвиток атрофічних вагінітів, диспареунії, дизуричних розладів, циститу [2, 12, 19].

Системна реакція організму при дисплазії шийки матки на ВПЛ проявляється, насамперед, змінами з боку імунної системи. Для пригнічення вірусної реплікації, бактеріальної інвазії, впливу онкобілків на епітеліальні клітини важливу роль відіграє інтерфероновий гомеостаз, що робить ці клітини несприйнятливими до цих агентів зокрема. Інтерферон (ІФН)-α та ІФН-β чинять противірусну дію, а ІФН-γ – основний активатор лімфоцитів – посилює бактерицидну активність фагоцитів, має протипухлинний, імуномодулювальний вплив. Водночас ПВІ, яка є пусковим механізмом у виникненні дисплазії, та неадекватна реакція імунної системи можуть бути причиною рецидивів цієї патології [1].

Незважаючи на сучасні методи діагностики і лікування, включаючи цитоморфологічні дослідження, тестування на ВПЛ та хірургічну конізацію, рецидиви диспластичних станів шийки матки діагностують у 6–30% пацієнток [1, 14, 15]. Згідно з рекомендаціями Українського національного консенсусу з обстеження та лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу [24], у разі рецидиву епітеліальної дисплазії (CIN II) після конізації шийки матки і ВПЛ (+) рекомендоване проведення реконізації.

Всебічне розуміння кофакторів реалізації і персистенції онкогенного потенціалу ВПЛ має вирішальне значення для оптимізації стратегії профілактики, своєчасного виявлення, лікування та профілактики рецидивів епітеліальних дисплазій шийки матки [14, 18, 20].

Під час вибору лікування слід ураховувати спектри дії на імунну систему, зокрема на стан локального імунітету. З метою проведення протирецидивної терапії і сприяння відновленню і зміцненню імунної системи, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідне призначення препаратів з прямою противірусною дією – флавоноїдів (згідно з рекомендаціями Національного консенсусу щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією, 2017). У цьому контексті обгрунтованим є застосування комплексу Фемінозид™ при епітеліальних дисплазіях шийки матки, асоційованих з ВПЛ.

Одна капсула Фемінозиду містить купаж рослинних екстрактів із трави щучки дернистої (Deschampsia caespitosa), трави війника наземного (Calamagrostis epigeios) і трави ехінацеї пурпурової (Echinaceae purpureae) — 116,4 мг.

Екстракт трави щучки дернистої містить флавоноїди (кверцетин і його похідні), органічні кислоти, вітаміни, вищі жирні кислоти, полісахариди. Екстракт трави війника наземного – азотовмісні сполуки, флавоноїди, гідроксикоричні й терпенові кислоти. Флавоноїди, що входять до складу екстрактів щучки дернистої і трави війника наземного, інгібують синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах за рахунок пригнічення активності вірусоспецифічних ферментів РНК- і ДНК-полімераз, тимідинкінази і зворотної транскриптази, у результаті чого реплікація вірусу стає неможливою.

У дослідженнях на експериментальних моделях онкогенних ВПЛ *in vitro* встановлено, що діючі речовини засобу інгібують репродукцію ВПЛ на 2 lg. Цитологічними дослідженнями встановлено, що екстракти щучки дернистої і трави війника наземного пригнічують проліферативну й деструктивну дію ВПЛ на клітини, ефективно сприяють елімінації вірусу папіломи людини з організму, запобігають рецидивам захворювання і знижують ризик виникнення вірус-індукованих неопластичних процесів. Крім того, вони сприяють синтезу ендогенних α- і γ-інтерферонів до фізіологічно активного рівня, підвищуючи неспецифічний захист організму проти вірусних і бактеріальних інфекцій. При цьому імуностимулювальна активність екстрактів не спричинює рефрактерності імунної системи.

Екстракт щучки дернистої має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів пе-

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

роксидного окиснення ліпідів, а також є модулятором апоптозу, сприяючи елімінації інфікованих клітин. Екстракт трави війника наземного чинить протизапальну, антисептичну й діуретичну дію.

Екстракт трави ехінацеї пурпурової містить низку біологічно активних сполук – фенольних кислот, флавоноїдів, поліацетиленів, які чинять імуностимулювальну дію. Ехінацея активує фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів, стимулює продукування інтерлейкінів, сприяє трансформації В-лімфоцитів у плазматичні клітини, покращує функцію Т-хелперів і активує синтез інтерферонів. Завдяки цим властивостям ехінацея пурпурова сприяє зміцненню захисних сил організму і зменшує тривалість інфекційних захворювань, запобігає рецидиву ВПЛ і ВПГ [21].

Рекомендована доза Фемінозиду для дорослих пацієнтів і дітей віком понад 12 років становить 1 капсулу 1 раз на добу перед споживанням їжі. Мінімальний рекомендований курс застосування – 3 міс.

Мета дослідження: оцінювання ефективності противірусної та імуномодулювальної терапії шляхом визначення стану вагінального біоценозу, імунологічного статусу і папіломавірусного навантаження слизової оболонки шийки матки перед оперативним лікуванням у жінок перименопаузального віку з рецидивною CIN II.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Комплексне проспективне клініко-лабораторне дослідження проведене на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету (НМУ) імені О. О. Богомольця – КНП «Київський міський пологовий будинок № 3» та Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ) за участю 98 жінок перименопаузального віку, які не народжували.

Дослідження виконані з урахуванням існуючих біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів, затверджене Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 151 від 25.10.2021 р.).

До основної клінічної групи включено 60 пацієнток з морфологічно верифікованою рецидивною після хірургічного лікування CIN II, асоційованою з ПВІ. До групи контролю залучені 38 жінок з негативними результатами ВПЛ-тесту, без тяжкої гінекологічної та соматичної патології.

Критерії включення пацієнток у дослідження:
- перименопаузальний вік;
- відсутність пологів в анамнезі;
- наявність рецидивної після хірургічного лікування CIN II (HSIL), асоційованої з ПВІ, що підтверджено клініко-морфологічними дослідженнями, відсутність вакцинації проти ВПЛ та застосування антимікробної терапії в останні три місяці;
- термін спостереження не менше двох років;
- наявність інформованої згоди пацієнтки.

Критерії виключення з дослідження:
- інфікування вірусом імунодефіциту людини;
- наявність гострих запальних урогенітальних, гормонозалежних захворювань, доброякісних пухлин жіночих статевих органів;
- ожиріння (індекс маси тіла понад 30 кг/м^2);
- наявність гострих та хронічних захворювань у стадії декомпенсації, що можуть впливати на загальний стан пацієнтки у період дослідження та на результати інструментальних і лабораторних досліджень;
- відсутність добровільної інформованої згоди пацієнтки.

Одночасно з аналізом анамнестичних даних, загальноклінічним і гінекологічним обстеженням у всіх пацієнток обох груп проводили цитологічне дослідження (PAP-тест) і його модифікацію – рідинну цитологію, кольпоскопічне, культуральне, цитоморфологічне дослідження.

Пацієнткам основної групи виконували ПЛР-дослідження з генотипуванням ВПЛ методом Real Time і визначенням вірусного навантаження цервікальних зразків за кількістю копій ДНК ВПЛ ВКР на 100 тис. клітин при <3 lg, 3–5 lg, >5 lg відповідно.

Методика отримання біологічного матеріалу для цитологічного дослідження проведена відповідно до стандартів для PAP-тестів з оцінюванням за класифікацією Bethesda Sistem (TBS).

Просту та розширену кольпоскопію (згідно з міжнародною класифікацією Internationfi Federation for Cervsical pathologe and Colposcopy, Ріо-де-Жанейро, 2011) виконували на кольпоскопі «Leisegang» (Берлін, Німеччина). Гістологічну верифікацію проводили за результатами дослідження тканин шийки матки, отриманих шляхом прицільної біопсії або цервікального кюретажу.

Після проведення клініко-лабораторного дослідження та патогенетичної санації (згідно з чинними Наказами МОЗ України № 2264 «Аномальні вагінальні виділення» від 15.12.2022 р. та № 928 «Запальні захворювання органів малого таза» від 18.05.2023 р.) оцінювали стан біоценозу піхви (за результатами мікроскопії вагінальних виділень з урахуванням критеріїв Хей–Айсон) та імунологічний статус обстежуваних жінок.

Аналіз імунологічних показників (до і через три місяці після проведеної терапії) здійснювали визначенням антитіл класу IgG, IgM, IgA, рівнів інтерлейкіну-1β (IL-1β), ІФН-α, ІФН-γ, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α) у сироватці крові та цервікальному слизі.

Дослідження проводили твердофазним імуноферментним методом, використовуючи набори реагентів ТОВ «Укрмедсервіс» на автоматичному аналізаторі «Chemwell-2910» (Awarenes Tech., США). Рівень IgM, IgG, IgA у сироватці крові хворих, sIgA у цервікальному слизі визначали методом ІФА. Досліджувані показники виражали у пг/мл, г/л, мг/л.

Дослідження клітинного імунітету включало визначення кількості В-лімфоцитів (CD72+), Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+) з оцінюванням імунорегуляторного індексу (співвідношення хелпери/супресори – CD4+/CD8+), що відображає цитотоксичний потенціал лімфоцитів у крові, за допомогою непрямого варіанта імунофлуоресцентного методу з використанням панелі моноклональних антитіл (МКАТ) до поверхневих лімфоцитарних антигенів.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Обстеження жінок досліджуваних груп проводили двічі – до та через 3 міс після проведення противірусної та імуномодулювальної терапії, перед хірургічним втручанням на шийці матки. З лікувальною метою використовували внутрішньо капсули Фемінозиду – по 1 капсулі 1 раз на добу перед споживанням їжі протягом 3 міс.

Фемінозид™ – комплекс, 1 капсула якого містить 116.4 мг активних інгредієнтів: купаж рослинних екстрактів трави щучки дернистої (Deschampsia caespitosa), трави війника наземного (Calamagrostis epigeios) і трави ехінацеї пурпурової (Echinaceae purpureae).

Статистичне оброблення даних проводили з використанням загальноприйнятих параметричних та непараметричних методів дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено медико-статистичний аудит 98 пацієнток у перименопаузі, які не народжували, віком від 40 до 55 років (середній вік – 48,2±3,9 року). Пацієнтки, які брали участь у дослідженні, були репрезентативними за віком, анамнезом, супутньою гінекологічною патологією. Термін спостереження варіював від 2,3 до 5,4 року (у середньому – 3,9±1,7 року).

У результаті аналізу анамнестичних даних визначені основні чинники виникнення патології шийки матки: ранній статевий дебют – до 16 років (48,3%), промискуїтет (63,7%), висока поширеність тютюнопаління (68%), нерегулярне використання бар'єрної контрацепції (86,2%), високий інфекційний індекс (68,3%). Серед соматичної патології визначали високі показники дитячої інфекційної захворюваності (65%), патології сечовидільної системи (31,7%), запальних захворювань дихальних шляхів (78,3%).

У більшості жінок основної групи з рецидивом епітеліальної дисплазії шийки матки акушерсько-гінекологічний анамнез був обтяжений порушеннями менструальної (36,6%) і репродуктивної функцій – усі жінки групи спостереження (100%) не народжували. Привертає на себе увагу висока частота первинного безпліддя (18%); високими у зазначеного контингенту жінок були показники невиношування вагітності, мимовільних викиднів та артифіціальних абортів (46,6%), що передбачало підвищену травматизацію шийки матки. Визначали велику кількість гінекологічної патології, зокрема доброякісних новоутворень яєчників і тіла матки (23,3%), хронічних запальних захворювань статевих органів, зумовлених урогенітальною мікст-інфекцією (81,6%).

Діагноз рецидивної CIN II у пацієнток основної групи підтверджено даними клінічних і лабораторних досліджень. У всіх жінок основної групи цитологічно виявлені характерні ознаки інфікування ВПЛ: візуалізація койлозони, двоядерні койлоцити, дискератоз, нерівномірне забарвлення цитоплазми. Проведення кольпоскопічного дослідження виявило ураження у формі тонкого ацето-білого епітелію, пунктуації і мозаїки або їхнього поєднання.

Морфологічну верифікацію CIN II здійснювали на парафінових зрізах за допомогою комп'ютерної програми Leicf OWin при проведенні цервікального кюретажу або біопсії шийки матки з визначенням товщини незроговілого багатошарового епітелію, числа профілів мікросудин у тестовій площі, об'ємної щільності капілярів підепітеліальної кровоносної системи, діаметра кровоносних капілярів.

Відповідно до поставленої мети проведено оцінювання стану біоценозу генітального тракту у жінок груп спостереження через 3 міс після виконання патогенетичної санації. Найбільш поширеними формами вагінальних дисбіотичних реакцій є БВ, неспецифічний вагініт (АВ).

Серед пацієнток контрольної групи стан нормоценозу (1-й ступінь), який характеризується домінуванням лактобактерій, відсутністю грамнегативної флори, спор і міцелію дріжджоподібних грибів, наявністю одиничних лейкоцитів, діагностований у 68,4% (26 випадків) жінок, що достовірно перевищувало аналогічний показник у пацієнток основної групи, який становив лише 5,0% (3 випадки).

Проміжний тип біоценозу (2-й ступінь), за якого визначають помірну або зменшену кількість лактофлори – до 50–60% від загальної бактеріальної маси, наявність грампозитивних коків та грамнегативних паличок (морфотипи *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp.),* спостерігався у 21,1% (8 випадків) жінок контрольної та у 18,3% (11 випадків) основної групи відповідно.

«Виражений» вагінальний дисбіоз (3-й ступінь), що відповідає мікробіологічній картині БВ, при значному ступені зниження кількості (10^5) або відсутності лактобактерій з превалюванням *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp*., наявністю «ключових клітин» діагностований у 65,0% (39 випадків) пацієнток основної групи, на відміну від пацієнток контрольної групи, у якій цей показник становив 7,8% (3 випадки).

Слід зазначити, що у разі діагностики БВ спостерігався значний ступінь зниження вмісту (10^5) або відсутність лактобактерій з превалюванням *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp*., наявністю «ключових клітин» у поєднанні з позитивним амінотестом, варіабельною кількістю лейкоцитів, відсутністю або незавершеним процесом фагоцитозу.

АВ (4-й ступінь) у пацієнток основної і контрольної груп діагностували достовірно рідше, ніж анаеробний, він становив 11,7% (7 випадків) та 2,6% (1 випадок) відповідно. На тлі різкого зменшення вмісту лактобактерій у складі АВ у пацієнток обстежуваних груп визначали *Streptococus spp., Staphelococcus aureus, Echerichia coli,* а також їхні асоціації. Полімікробна картина мазків супроводжувалась значною кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, вираженим фагоцитозом.

Необхідно зазначити, що під час проведення аналізу аеробної та анаеробної мікробіоти у жінок з рецидивною CIN II, асоційованою з ВПЛ, при використанні ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу переважав анаеробний дисбіоз, виявлений у 65,0% (39 випадків) жінок основної групи, що значною мірою відображає дисбіотичні порушення у системі мікроекології піхви і є супутнім чинником CIN високого ступеня у зазначеного контингенту жінок.

Через три місяці після закінчення проведення терапії із застосуванням Фемінозиду кількість жінок основної групи зі станом нормоценозу збільшилась у 3,3

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

раза (10 проти 3). Проміжний тип мазка з відсутністю скарг і клінічних проявів діагностований у більшості жінок основної групи – 51,7% (31 випадок), що у 2,8 раза перевищує кількість жінок із зазначеним ступенем чистоти піхвового вмісту до лікування.

Спостерігалась позитивна динаміки щодо проявів БВ – частота виявлення знизилась більше ніж у 2 рази – з 65,0 % (39 випадків) до 31, 7% (19 випадків). У той самий час ознаки АВ не виявлено у жодної жінки з CIN II.

Отже, аналіз показників стану біоценозу піхви доводить, що призначена терапія чинить протизапальну та антисептичну дію за рахунок модуляторного впливу на апоптоз з елімінацією інфікованих клітин, антиоксидантної активності та інгібіції вільнорадикальних процесів, що запобігає накопиченню продуктів пероксидного окиснення ліпідів.

Показники стану біоценозу піхви за результатами мікроскопії вагінальних виділень з урахуванням критеріїв Хей–Айсон представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Мікроскопія вагінальних виділень за критеріями Хей–Айсон до та через 3 міс після лікування, абс. число (%)

Ступінь чистоти за критеріями Хей–Айсон	Основна група до лікування, n=60	Основна група після лікування, n=60	Контрольна група, n=38
1-й ступінь (нормальний)	4 (6,7)	10 (16,6)	26 (68,4)
2-й ступінь (проміжний)	11 (18,3)	31 (51,7)	8 (21,1)
3-й ступінь (бактеріальний вагіноз)	39 (65,0)	19 (31,7)	3 (7,9)
4-й ступінь (аеробний вагініт)	6 (10,0)	0	1 (2,6)

Аналіз імунологічної реактивності у пацієнток основної групи з рецидивною CIN II, асоційованою з ПВІ, виявив ознаки пригнічення імунної системи, переважно за рахунок клітинної ланки (табл. 2). Спостерігалось достовірне зменшення кількості лімфоцитів у пацієнток основної групи порівняно з групою контролю, зокрема зниження рівня CD3-клітин (44,08±0,38 проти 51,2±2,31) та відсотку CD4-клітин (33,2±0,29 проти 40,02±2,35), при достовірному збільшенні показників CD8 (27,01±0,87 проти 21,91±1,06) ($p<0,05$).

Порушення хелперної функції визначали за зниженням імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) – 1,82±0,52 у пацієнток основної групи проти 1,22±0,17 у пацієнток групи контролю ($p<0,05$) за рахунок збільшення відсотку цитотоксичних лімфоцитів на тлі прогресивного зниження вмісту природних кілерів, що може спричинювати затяжну персистенцію і розвиток ускладнень захворювання.

Привертає на себе увагу достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові – (ФНП-α – у 5,6 раза, IL-1β – у 3,5 раза) порівняно з групою контролю. Слід зазначити, що високі показники ФНП-α свідчать про локальну імуносупресію у разі інтеграційної форми ПВІ, за якої ДНК вірусу вбудовується у геном інфікованих клітин. Збільшення продукування ФНП-α у цервікальному слизі є аналітичним показником тяжкості ураження при CIN.

Стосовно показників гуморального імунітету, то слід зазначити його активацію, оскільки визначали збільшення кількості CD72-клітин та імуноглобулінів. За результатами обстеження, у жінок основної групи з рецидивною CIN II, асоційованою з ВПЛ, спостерігалось напруження імунної системи, причому гуморальна ланка відреагувала зростанням концентрації IgM (див. табл. 2).

Аналіз отриманих результатів засвідчив зниження в 1,7 раза концентрації IgA у цервікальному слизі пацієнток основної групи, у той час як дослідження рівня IgG у цервікальному слизі продемонструвало достовірне підвищення його концентрації в 1,6 раза порівняно з пацієнтками контрольної групи ($p<0,05$).

Отже, отримані результати продемонстрували, що ВПЛ зумовлює пошкодження епітеліальних шарів шийки матки та призводить до порушення функціональної здатності плазматичних клітин, які продукують sIgA, що підтверджується зниженням рівня sIgA в 1,8 раза.

З метою оцінювання локального імунітету також визначали рівні ІФН-α та ІФН-γ у цервікальному слизі. Під час порівняльного аналізу встановлено достовірне зниження рівнів ІФН-α у пацієнток основної групи стосовно групи контролю в 1,6 раза (51,43±3,1 проти 82,3±4,36 пг/мл) та підвищення показників ІФН-γ у 2,2 раза (48,94±2,2 проти 22,6±1,72 пг/мл) відповідно ($p<0,05$).

Отримані результати дозволяють припустити, що у разі асоціації ПВІ і умовно-патогенної флори з вагінальним дисбіозом у жінок з CIN II істотну роль у розвитку патологічного процесу відіграють особливості дисбалансу локального імунітету, зокрема недостатність системи інтерфероногенезу. Наявність тривалого періоду гіпореактивності, про що свідчить зниження

Таблиця 2

Стан клітинного і гуморального імунітету у жінок з CIN II на тлі папіломавірусної інфекції до і після лікування, M±m

Показник	Контрольна група, n=38	Основна група до лікування, n=60	Основна група після лікування, n=60
CD3, %	51,2±2,31	44,08±0,38*	48,9±20,41**
CD4, %	40,02±2,35	33,2±0,29*	36,6±0,3
CD8, %	21,91±1,06	27,01±0,87*	24,02±1,2
CD72, %	7,8±0,25	9,1±0,18*	8,01±0,78
CD4/ CD8	1,82±0,52	1,22±0,17*	2,23±1,09
IgM, г/л	2,23±0,19	3,66±0,24	2,98±0,65
IgA, г/л	1,98±0,1	1,16±0,08	1,71±0,84
IgG, г/л	9,51±0,78	14,9±0,89*	10,89±0,76
sIgA, мг/л	46, 3±,98	25,6±1,2*	39,8±1,2**

Примітки: * – різниця з контролем достовірна ($p<0,05$);

** – різниця з показниками до лікування достовірна ($p<0,05$).

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Таблиця 3

Особливості інтерферонового статусу обстежуваних жінок до лікування, пг/мл

Група	Показник			
	ІФН-α	ІФН-γ	IL-1β	ФНП-α
Основна, n=60	51,43±3,1*	48,94±2,2*	79,4±3,7*	64,3±1,4*
Контрольна, n=38	82,3 ±4,36	22,6±1,72	22,2±0,18	11,3±0,06

Примітка. * – Статистично достовірні відмінності (p<0,05).

Таблиця 4

Особливості інтерферонового статусу обстежуваних жінок після лікування, пг/мл

Група	Показник			
	ІФН-α	ІФН-γ	IL-1β	ФНП-α
Основна, n=60	65,15±4,1*	31,24±2,1*	36,3±2,12*	19,8±0,8*
Контрольна, n=38	82,3 ±4,36	22,6±1,72	22,2±0,18	11,3±0,06

Примітка. * – Статистично достовірні відмінності (p<0,05).

захисних властивостей цервікального слизу та епітелію шийки матки, може сприяти персистенції інфекційних процесів і, як наслідок, виникненню рецидивів дисплазії епітелію шийки матки високого ступеня.

Під час проведення імуномодулювальної терапії із застосуванням Фемінозиду спостерігалось достовірне зниження рівнів IL-1β у 2,2 раза (36,3±2,12 проти 79,4±3,7 пг/мл), ФНП-α у 3,2 раза (19,8±0,8 проти 64,3±1,4 пг/мл) у периферійній крові та підвищення рівня sIgA у вагінальному секреті в 1,5 раза (25,6±1,2 проти 39,8±1,2 мг/л) (див. табл. 2; табл. 3, 4).

Статистично достовірні зміни (p<0,05) були нами зафіксовані у динаміці показників ІФН-α та ІФН-γ у цервікальному слизі пацієнток основної групи. Після трьох місяців лікування рівень ІФН-α збільшився в 1,3 раза (65,15±4,1 проти 51,43±3,1 пг/мл) при зниженні рівня ІФН-γ в 1,6 раза (31,24±2,1 проти 48,94±2,2 пг/мл) порівняно з показниками до призначення терапії.

Дослідження рівнів IgA, IgM та IgG продемонструвало позитивну динаміку показників, які наближались до референтних значень як у сироватці крові, так і у цервікальному секреті (див. табл. 2).

Позитивна динаміка імунологічних показників та ефективність призначеної імунокорекції зумовлені впливом біологічно активних сполук, що входять до складу Фемінозиду – фенольних кислот, флавоноїдів, поліацетиленів, які чинять імуностимулювальну дію, посилюють фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів, стимулюють продукування інтерлейкінів, сприяють трансформації В-лімфоцитів у плазматичні клітини, покращують функцію Т-хелперів. Імунокоригувальний ефект Фемінозиду ґрунтується на збільшенні продукування ендогенних альфа- і гамма-інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції.

Слід зазначити, що причиною нормалізації показників локального імунітету необхідно вважати також отриману нами позитивну динаміку результатів бактеріологічних досліджень, які були виконані через три місяці після проведення призначеного лікування. Крім того, застосування Фемінозиду у жодному випадку не виявляло негативної побічної дії у вигляді індивідуальної непереносимості або алергійних реакцій; більшість учасниць дослідження були задоволені лікуванням, а прихильність до нього перевищила 95%.

Під час індикації ВПЛ у пацієнток основної групи методом ПЛР у режимі реального часу (Real Time) істотно домінував генотип ВПЛ-16, діагностований у 76,7% (46) жінок цієї групи. Решта генотипів розподілялась так: 33-й тип – 46,6% (28); 31-й тип – 28,3 (17) та 51-й – 28,3% (17); 56-й – 18,3% (11); 18-й – 13,3% (8).Частота поширення інших генотипів варіювала від 1,6% до 8,3%.

Аналіз кратності інфікування ВПЛ ВКР (у відсотках до загальної кількості жінок основної групи) виявив, що на моноінфікування припадало 28,3% (17) випадків, на мультиінфікування – 71,7% (43) випадків відповідно. Серед обстежуваних жінок асоціацію двох висококанцерогенних генотипів ВПЛ мали 48,3% (29 випадків), трьох і більше – 21,6% (13 випадків) пацієнток. Можна припустити, що інфікування декількома типами ВПЛ ВКР зумовлює персистувальний перебіг ПВІ та менш сприятливий прогноз щодо терапії.

Прогресування захворювання залежить від тривалості персистенції і типу ВПЛ, початкових ознак або рецидиву диспластичного процесу. У 23,3% (14 випадків) обстежуваних жінок з рецидивом CIN наявність позитивного ВПЛ-статусу діагностовано від 6 міс до трьох років після проведеного хірургічного лікування шийки матки, у 55,0% (33 випадки) пацієнток цієї групи ВПЛ-інфікування виявлено протягом 5–10 років після проведеного хірургічного лікування шийки матки, що можна розцінювати як тривалу персистенцію ПВІ або реінфекцію.

Слід зазначити, що при порівнянні інфікування висококанцерогенними генотипами ВПЛ серед жінок різних вікових категорій найвищим цей показник був у жінок віком 45–50 років (64,1%), що пов'язано насамперед з низькою спонтанною елімінацією вірусу, тривалим персистуванням ВПЛ на тлі хронічних рецидивних запальних урогенітальних процесів при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ і високому вірусному навантаженні.

У результаті проспективного дослідження проведено аналіз розподілу вірусного навантаження серед жінок, позитивних щодо ВПЛ ВКР, з рецидивною епітеліальною дисплазією шийки матки до і після проведеної противірусної та імуномодулювальної терапії (через 3 міс). В обстеженого контингенту жінок з CIN II, асоційованої з ВПЛ, превалювали пацієнтки з низькою кількістю копій ДНК ВПЛ – 61,3% (38), що може свідчити про відсутність прямого кореляційного взаємозв'язку між активністю вірусного навантаження і ступенем CIN у зв'язку з інтеграцією ДНК вірусу у хромосому епітеліоцита, коли вірус втрачає здатність до репродукування.

Результати проведеного генотипування ДНК високоонкогенних типів ВПЛ, які визначені методом Real Time

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Таблиця 5

Характеристика розподілу вірусного навантаження до і після лікування у пацієнток з CIN II, абс. число (%)

Параметр обстеження	Пацієнтки основної групи з CIN II, n=60	
	До лікування	Після лікування
ДНК ВПЛ >5 lg	7 (11,7)	16 (26,7)
ДНК ВПЛ 3–5 lg	15 (25,0)	19 (31,6)
ДНК ВПЛ < 3 lg	38 (61,3)	25 (41,7)

і відображають вірусне навантаження (кількість копій на 100 тис. епітеліальних клітин), наведено у табл. 5.

Проведення противірусної терапії та імуномодуляції з використанням Фемінозиду сприяло зниженню кількості випадків виявлення високоонкогенних типів ВПЛ та їхньої кратності у 26,6% (16 випадків). Флавоноїди, що входять до складу екстрактів щучки дернистої і трави війника наземного, інгібують синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах за рахунок пригнічення активності вірусоспецифічних ферментів, у результаті чого реплікація вірусу стає неможливою.

Слід зазначити, що під час обстеження жінок після проведення призначеної терапії відзначали підвищення активності вірусного навантаження. З 38 (61,3%) пацієнток з низьким вірусним навантаженням (< 3 lg) 4 (31,6%, 19 випадків) пацієнтки перейшли до категорії значущого «порогового» значення (3–5 lg); до категорії з показниками порогу прогресії «вище» (> 5 lg) доєднались 9 (26,7%, 16 випадків) пацієнток проти 7 випадків (11,7%) до призначення терапії, що відображає природний кліренс ВПЛ.

Проте у жодної пацієнтки основної групи ми не відзначили позитивних морфологічних змін щодо регресії інтраепітеліальних уражень шийки матки, що підтверджено контрольними цитологічними, кольпоскопічними та гістологічними дослідженнями, можливо, за рахунок стабільності вірусних часток, які інтегрували у клітини у разі наявності CIN високого ступеня.

Прогрес або регрес CIN залежить від імунофенотипу трансформованого ВПЛ цервікального епітелію. Можливо, що «прогресивний» статус імунофенотипу сприяє персистенції ВПЛ-інфекції з інтеграцією ДНК вірусу у геном цервікального епітелію з його нестабільністю і накопиченням мутантних клітин. Це є небезпечним з огляду на активне розмноження даного клону клітин і подальшого прогресування онкопроцесу.

Наведені вище дані свідчать, що застосування лише консервативної противірусної та імуномодулювальної терапії при рецидивній CIN II на тлі довготривалої персистенції ВПЛ не справляє істотного позитивного впливу на ремодуляцію уражених клітин шийки матки. Прогресивний імунофенотип має несприятливий прогноз (91,2% – перехід у канцерогенез), тому консервативну противірусну терапію з імуномодуляцією при CIN високого ступеня слід застосовувати у комплексі з хірургічним лікуванням на підготовчому етапі перед хірургічним втручанням та у післяопераційний період з метою повноцінної епітелізації шийки матки та профілактики рецидивів.

ВИСНОВКИ

Згідно з результатами клінічного дослідження, застосування комплексу Фемінозид™ у жінок перименопаузального віку з рецидивною цервікальною інтраепітеліальною неоплазією високого ступеня, асоційованою з папіломавірусною інфекцією, сприяло нормалізації вагінального дисбіозу у 16,7% випадків, зниженню частоти бактеріального вагінозу у 2,1 раза, покращенню показників клітинного імунітету і стабілізації рівнів прозапальних цитокінів IL-1β, ФНП-α, а також зменшенню кількості випадків виявлення високоонкогенних типів ВПЛ та їхньої кратності у 26,6%.

Комплекс Фемінозид™ покращує стан вагінального біоценозу, показники клітинної і гуморальної ланок імунітету, сприяє елімінації ВПЛ, має адекватну безпеку і переносимість, що доводить доцільність його використання у комплексному лікуванні цервікальних інтраепітеліальних неоплазій на підготовчому етапі перед хірургічним втручанням та у післяопераційний період з метою профілактики ускладнень і рецидивів.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Гінзбург Валентина Григорівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-8279-9327

Гончаренко Вадим Миколайович – д-р мед. наук, проф., керівник, Центр жіночого здоров'я КЛ «Феофанія» ДУС, м. Київ
ORCID: 0000-0002-8317-3737

Никонюк Тетяна Робертівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 352-27-23. *E-mail: t.nykoniuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5813-3808

Ласкава Тетяна Григорівна – аспірантка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Усевич Ігор Анатолійович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Россовська Марія Євгенівна – студентка, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0009-0000-3243-6296

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Ginzburg Valentyna H. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-8279-9327

Goncharenko Vadym M. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Women's Health Center of the Clinical Hospital «Feofania» of State Management of Affairs of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0002-8317-3737

Nykoniuk Tetiana R. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 352-27-23. *E-mail: t.nykoniuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5813-3808

Laskava Tetiana G. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

Usevych Igor A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Rossovska Mariia Ye. – Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0009-0000-3243-6296

ПОСИЛАННЯ

1. Benyuk V, Goncharenko V, Laskava T, Shcherba O, Lastovetska L, Nikonyuk T, et al. Peculiarities of the wave microbiome and functional activity of epithelial cells in ecclesiastical intraepithelial neoplasia of the cervix in perimenopausal women age. Women's Reprod Health. 2023;(4):66-73. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285767.

2. Benyuk VO, Goncharenko VM, Usevich IA, Korniets NG, Oleshko VF, Momot AA, et al. Peculiarities of colposis and vaginal biocenosis in menopausal women with atrophic vaginitis. Women's Reprod Health. 2022;61(6):65-70.

3. Berger L, Wolf-Breitinger M, Weiß C, Tuschy B, Berlit S, Sütterlin M, Spaich S. Prevalence of higher-grade dysplasia in persistently high-risk human papillomavirus positive, cytology negative women after introduction of the new cervical cancer screening in Germany. Cancer Causes Control. 2023;34(5):469-77. doi: 10.1007/s10552-023-01677-z.

4. Berggrund M, Gustavsson I, Aarnio R, Lindberg JH, Sanner K, Wikström I, et al. Temporal changes in the vaginal microbiota in self-samples and its association with persistent HPV16 infection and CIN2. Virol J. 2020;17(1):147. doi: 10.1186/s12985-020-01420-z.

5. Borgogna JC, Shardell MD, Santori EK, Nelson TM, Rath JM, Glover ED., et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. BJOG. 2020;127(2):182-92. doi: 10.1111/1471-0528.15981.

6. Carter KA, Fischer MD, Petrova MI, Balkus JE. Epidemiologic Evidence on the Role of Lactobacillus iners in Sexually Transmitted Infections and Bacterial Vaginosis: A Series of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Sex Transm Dis. 2023;50(4):224-35. doi: 10.1097/OLQ.00000000000 01744.

7. Cheng L, Norenhag J, Hu YOO, Brusselaers N, Fransson E, Ährlund-Richter A, et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women. NPJ Biofilms Microbiomes. 2020;6(1):39. doi: 10.1038/s41522-020-00146-8.

8. Dahoud W, Michael CW, Gokozan H, Nakanishi AK, Harbhajanka A. Association of Bacterial Vaginosis and Human Papilloma Virus Infection with Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. Am J Clin Pathol. 2019;152(2):185-9. doi: 10.1093/ajcp/aqz021.

9. Dyndar OA, Nykoniuk TR, Neimark OS, Polovynka VA. Risk factors of pre-cancer cervical diseases in women of reproductive age. Med Sci Ukr. 2020;16(1):17-20.

10. Dyndar OA, Nikonyuk TR, Neimark OS. The use of ultrasonic cavitation for the treatment of ecclesiastical intraepithelial neoplasia against the background of genial papillomavirus infection associated with trichomoniasis. Coll Sci Works Assoc Obst Gynecol Ukr. 2020;46(2):41-8.

11. Fedorenko Z, Michailovich Y, Goulak L. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Bull Nat Cancer Registry Ukr. 2022;23:44-4.

12. Hinchytska LV, Lasytchuk OM, Zhurakivskyi VM, Basyuga IO, Kurtash NI, Pakharenko LV. Restoration and preservation of the ecosystem of the vagina in postmenopausal women. Reprod Health Women. 2021;6(51):77-82. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244389.

13. Gorbunova OV, Zarichanska KhV, Shcherbinska OS, Netskar IP, Yarova IV. Biocenosis of the vagina and modern approaches to the correction of vaginal dysbiosis (Literature review). Reprod Health Woman. 2023;68(5):69-81. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772.

14. Kondratyuk VK, Gorban NE, Nikitina IM, Kondratyuk KO. Lesions of the cervix against the background of human papillomavirus infection: aspects of prevention, diagnosis and treatment. Women's Reprod Health. 2023;69(6):68-75.

15. Lasytchuk OM, Bazhan OI, Pakharenko LV, Zhurakivskyi VM, Basiuha I.O., et al. Improvement of cervical epithelium recovery and prevention of complications after electrosurgical treatment. Art Med. 2022;22(2):48-2. doi: 10.21802/artm.2022.2.22.48.

16. Zheng N, Guo R, Wang J, Zhou W, Ling Z. Contribution of Lactobacillus iners to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:792787. doi: 10.3389/fcimb.2021.792787.

17. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. J Obstet Gynaecol. 2020;40(5):602-08. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030.

18. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Poitras NE, et al. Role of Screening History in Clinical Meaning and Optimal Management of Positive Cervical Screening Results. JNCI. 2019;111(8):820-7. doi: 10.1093/jnci/djy192.

19. Stepanenko TG. Peculiarities of psychological adaptation of women with early menopause. Health Women. 2018;135(9):103-6.

20. Svintsitsky VS, Pryimak VV, Renkas OP. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cervical cancer. Ukr Med J. 2020;137(3):1-7. doi: 10.32471/umj.1680-3051.137.17806.

21. Chistyk T. Improved formula for etiopathogenetic support of women with urogenital viral diseases. News Med Pharmacy. 2023;782(1):1-5.

22. Uzel K, Lakhno B. The possible role of bacterial vaginosis in the pathogenesis of precancerous diseases of the cervix. Actual Probl Modern Med. 2020;(5):11-9. doi: 10.26565/2617-409X-2020-5-02.

23. Mehedko VV. Practical aspects of bacterial vaginosis: relevance, diagnosis and comprehensive treatment. Woman's Health. 2020;147(1):61-8.

24. Volodko NA, Vinnytska AB, Kaminsky VV. Ukrainian national consensus on examination and treatment of women after primary cervical screening. Reprod Endocrinol. 2018;43(5):8-14. doi: 10.18370/2309-4117.2018.43.8-14.

25. World Health Organization. Global Strategy Towards Eliminating Cervical Cancer as a Public Health Problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 56 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/ 9789240014107.

26. Zakharenko NF, Manolyak IP. Recurrent bacterial vaginosis: possible ways of correction. Reprod Endocrinol. 2020;(5):83-8.

Стаття надійшла до редакції 25.03.2024. – Дата першого рішення 01.04.2024. – Стаття подана до друку 03.05.2024

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)