

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА  
І ГІНЕКОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК  
УКРАЇНИ»**

**НАРОЛЬСЬКА АЛІНА ІГОРІВНА**

УДК 618. 146: 616 – 096.5 – 053.7/. 84 – 07 – 08

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЙ  
ЕПТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2017**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Кондратюк Валентина Константинівна**, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), головний науковий співробітник відділення планування сім'ї

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Вдовиченко Юрій Петрович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології

доктор медичних наук, професор **Товстановська Валентина Олександрівна**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), професор кафедри акушерства та гінекології № 1

Захист дисертації відбудеться «29» червня 2017 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, Київ-050, вул. П. Майбороди, 8)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, Київ-050, вул. П. Майбороди, 8)

Автореферат розісланий «24» травня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Збереження репродуктивного здоров'я є невід'ємною частиною демографічної політики України, тому організація заходів, спрямованих на покращення ефективності діагностики та лікування жінок із захворюваннями репродуктивних органів, залишається актуальною проблемою (В.В. Подольський, І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька, 2010; Н.Я. Жилка та співавт., 2012; Н.Г. Гойда, Р.О. Моїсеєнко, 2016).

Частота фонових, передракових захворювань шийки матки (ШМ) та раку шийки матки (РШМ) є високою та не має тенденції до зниження. За показником смертності у жінок РШМ посідає одне з перших місць (Л.І. Воробйова та співавт., 2012; В.О. Потапов та співавт., 2013; P. Tsikouras, S. Zervoudis, V. Manav, 2016). Високоонкогенні штами вірусу папіломи людини (ВПЛ) є доведеним чинником розвитку дисплазій епітелію ШМ та РШМ. Занепокоєння викликає підвищення захворюваності на РШМ у жінок репродуктивного віку (В.О. Товстановська та співавт., 2014; M. Schiffman, N. Wentzensen, 2013; F. Vesa, J. Pinheiro, E. Rios, 2014).

У жінок з гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки – лейоміома (ЛМ) та ендометріоз матки (ЕМ) патологія ШМ зустрічається у 20-60% випадків. Для цієї категорії пацієнток характерними є обтяжена спадковість щодо пухлинних захворювань, висока частота хронічних запальних процесів органів малого таза (ОМТ), гормонозалежних захворювань молочних залоз, що свідчить про системний характер патологічних процесів (Ю.П. Вдовиченко та співавт., 2012; Ша Ша, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, 2012; В.М. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубініна, 2013).

З огляду на зростання частоти ЛМ, генітального ендометріозу (ГЕ) та дисплазій епітелію шийки матки (ДЕШМ) у молодих жінок, а також розширення вікових меж репродуктивного періоду, органозберігаючий підхід у лікуванні даних патологічних станів є пріоритетним. У жінок репродуктивного віку залишаються остаточно не вирішеними питання щодо діагностичних заходів та лікувальної тактики за наявності ДЕШМ на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки (ГЗТМ) (В.И. Пирогова и соавт., 2014; Ю.В. Донская, В.А. Потапов, М.В. Медведев, 2014; L.M. Kuroki, L.M. Bergeron, F. Gao, 2016).

Незважаючи на численні наукові дослідження, частота патології ШМ та ГЗТМ не знижується, що негативно впливає на репродуктивне здоров'я жінок. Все вищевикладене свідчить про актуальність обраного напрямку наукових досліджень та диктує необхідність пошуку нових стратегій диференційованого підходу до діагностики і лікування цих захворювань у жінок репродуктивного віку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментами НДР відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»: «Вивчити морфо-функціональний стан органів мішеней репродуктивної системи у жінок з ранніми втратами вагітності» 2011–2013 рр. (№ держреєстрації 01.11.U002057) та «Вивчити молекулярно-генетичні та етіопатогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки при запальних захворюваннях геніталій, розробити систему заходів по збереженню репродуктивного здоров'я жінок» 2014-2016 рр. (№ держреєстрації 01.14 U 003086).

**Мета роботи** – підвищення ефективності лікування диспластичних уражень епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки у жінок репродуктивного віку шляхом розробки комплексу діагностично-лікувальних заходів на підставі вивчення клінічних, цитологічних, кольпоскопічних, мікробіологічних, вірусологічних, морфологічних та імуногістохімічних особливостей епітелію шийки матки.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити особливості клінічного перебігу дисплазій епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки у жінок репродуктивного віку.

2. Вивчити цитологічні, імуноцитохімічні та кольпоскопічні особливості диспластичного ураження епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки.

3. Встановити особливості мікробіоценозу статевих шляхів та гормонального гомеостазу у жінок з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки.

4. Дати ехографічну, доплерометричну та гістероскопічну оцінку стану органів малого таза у жінок з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки.

5. Вивчити гістологічні та імуногістохімічні особливості диспластичного ураження епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки.

6. Розробити комплекс діагностичних та лікувальних заходів у жінок репродуктивного віку з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки і оцінити його ефективність.

**Об'єкт дослідження:** дисплазія епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки.

**Предмет дослідження:** клінічні прояви, цитологічні, імуноцитохімічні, кольпоскопічні, гістологічні, імуногістохімічні характеристики епітелію шийки матки, мікробіоценоз статевих шляхів, рівні статевих гормонів в сироватці крові, сонографічні характеристики матки та яєчників, гістероскопічні та гістологічні особливості ендометрія.

**Методи дослідження:** клініко-параклінічні, ехографічні, імуноферментні, мікробіологічні, вірусологічні, ендоскопічні, цитологічні, імуноцитохімічні, гістологічні, імуногістохімічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів та їх теоретичне значення.**

Наведено обґрунтування та нове вирішення наукового завдання в галузі гінекології щодо підвищення ефективності лікування диспластичних уражень епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки у жінок репродуктивного віку шляхом розробки комплексу діагностично-лікувальних заходів на підставі вивчення клінічних, цитологічних, кольпоскопічних, мікробіологічних, вірусологічних, морфологічних та імуногістохімічних особливостей епітелію шийки матки.

Набули подальшого розвитку наукові дослідження щодо цитологічної та імуноцитохімічної оцінки патологічних змін епітелію шийки матки у жінок

репродуктивного віку на тлі ГЗТМ з урахуванням інфікування статевих шляхів високоонкогенними штамми ВПЛ.

Доповнено існуючі наукові дані з оцінки вірусно-бактеріальної контамінації статевих шляхів (СШ) у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Встановлено дисбаланс мікробного пейзажу з достовірним зниженням кількісного рівня захисної мікрофлори (68, 9%), проліферацію асоціацій різних представників умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) і грибів р. *Candida* (62,2 %); зростання частоти вірусного інфікування (вірус простого герпесу 2 типу (ВПГ-II) – 41,1 %, цитомегаловірус (ЦМВ) – 36,7 % та наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ): хламідіоз – 31,1 %, мікоплазмоз – 27,8 % та уреаплазмоз – 22,2% випадків.

Вперше дана комплексна характеристика гістологічних та імуногістохімічних особливостей уражень епітелію ШМ на тлі ГЗТМ у жінок репродуктивного віку з оцінкою експресії ядерного білка Ki-67, рецепторів до естрогенів (РЕ) і прогестерону (РП), інтенсивності окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у відповідності до ступеня вираженості диспластичних змін епітелію ШМ.

Вперше у жінок репродуктивного віку розроблено комплекс діагностично-лікувальних заходів диспластичних уражень епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки та дана оцінка його ефективності з урахуванням цитологічних, кольпоскопічних, морфологічних та імуногістохімічних особливостей епітелію шийки матки.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблений та впроваджений комплекс діагностичних та лікувальних заходів у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ ґрунтується на отриманих в процесі виконання дисертаційної роботи наукових результатах.

За матеріалами дисертаційної роботи розроблено та впроваджено в практичну охорону здоров'я: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Спосіб лікування запальних захворювань шийки матки» № 35-2014; інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Оптимізація профілактики ускладнень після оперативних втручань на шийці матки» № 31-2014; інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Оптимізація лікування доброякісної патології шийки матки на тлі папіломавірусного інфікування» № 9-2015; інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Спосіб профілактики ускладнень хірургічного лікування дисплазій шийки матки» № 1-2016.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів: Білоцерківська міська лікарня № 2 Київської області, Вінницька обласна лікарня ім. М.І. Пирогова, Комунальний заклад «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», Старокостянтинівська районна лікарня Хмельницької області, Міжгірська районна лікарня Закарпатської області, Комунальна установа «Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер».

**Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень.** Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури щодо сучасного стану досліджуваної проблеми,

визначено мету та завдання дослідження. Забір матеріалу для цитологічних, імуноцитохімічних, бактеріологічних, вірусологічних, гістологічних досліджень виконувався особисто автором. За безпосередньої участі здобувача проведено клінічне, цитологічне, ультразвукове, ендоскопічне обстеження хворих, накопичення та вкопювання первинної документації. Самостійно проаналізовано, узагальнено та викладено отримані результати, сформульовано висновки, обґрунтовано практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (2014, 2015, 2016); Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль 2014, 2015, 2016); Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Київ, 2014, 2015); II Міждисциплінарному форумі з міжнародною участю «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (Росія, Москва, 2014); науково-практичній конференції «Ендометріоз. Діагностичні міфи та хірургічні реалії. Репродуктивне здоров'я нації» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2016); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 11 наукових робіт у фахових виданнях, з них: 8 статей – у журналах рекомендованих ДАК України, 1 – у збірнику наукових праць, 2 – тези наукових конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 176 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів; висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що нараховує 242 джерела і займає 28 сторінок. Робота ілюстрована 24 таблицями та 46 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 150 жінок, з них – 90 пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ: 1 група – 30 жінок з ДЕШМ на тлі ЛМ; 2 група – 30 жінок з ДЕШМ на тлі ЕМ; 3 група – 30 жінок з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ. До 4 групи (порівняння) включено 30 жінок з ДЕШМ без патології тіла матки; до 5 групи (контрольна) – 30 практично здорових осіб без патології тіла матки та ШМ.

Обстеження пацієнток здійснювали на клінічних базах ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» та Комунальної установи «Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер».

Критеріями включення до проведеного дослідження були: репродуктивний вік жінки, наявність ДЕШМ, інфікування штамами ВПЛ високого онкогенного ризику, ГЗТМ (ЛМ, ЕМ та їх поєднання). Критеріями виключення були неопластичні

процеси ШМ та/або тіла матки. Верифікацію діагнозів та обстеження пацієнтів проводили у відповідності до нормативних документів МОЗ України № 319 від 06.04.2016 р.; № 236 від 02.04.2014 р., № 582 від 15.12.2003 р. Проведені дослідження схвалені етичним комітетом ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Оцінка стану ЕШМ проводилася із застосуванням традиційного та рідинного цитологічних досліджень (мікроскоп «Olympus BH-2», Японія). Імуноцитохімічне дослідження включало: непрямий стрептавідін-пероксидазний метод для встановлення експресії маркера антигену інгібітора кіназ CdK4,6 – білка p16NK4a, капсидного білка L1, гібридизацію ВПЛ in situ (гібридизаційні зонди та системи гібридизації GenPoint, Дако).

З метою встановлення змін ЕШМ застосовували просту та розширену кольпоскопію (кольпоскоп МК-300, Україна; міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів 2011 року).

Ехографічне обстеження ОМТ з кольоровим доплерівським картуванням проводили на ультразвуковому сканері MyLabSeven ( Esaote, Італія) трансабдомінальним (частота сканування 4-8 Гц) та вагінальним (частота сканування 4-9 Гц) датчиками.

Комплекс гормонального обстеження включав визначення рівнів гормонів в сироватці крові: лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ), пролактину (Прл), естрадіолу (Е), тестостерону (Т), прогестерону (П) імуноферментним методом з використанням тест-систем ХЕМА (Росія). Вимірювання оптичної густини проведено на фотометрі MSR – 1000, при довжині хвилі 450 нм.

Мікробіологічні дослідження та облік результатів здійснювали згідно нормативного документу МОЗ України № 234 від 10.05.2007 року. Таксономічне положення мікроорганізмів встановлювали у відповідності до «Визначника бактерій Берджі».

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за культуральними та морфологічними ознаками. Діагностику ВПГ-II, ЦМВ, хламідіозу, уреоплазмозу та мікоплазмозу здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів «Хламід-Скан», «Уреа-Скан» та «Міко-Скан» (Росія, Москва). Діагностику ВПЛ визначали методом полімеразної ланцюгової реакції, тест-системи «Лабораторія ІЗОГЕН» (Москва, Росія).

Гістероскопія з біопсією ендометрія проводилася із застосуванням обладнання фірм «Aescular» та «Karl Storz» (Німеччина). Біопсія та хірургічне лікування патології ШМ проводилася за стандартною методикою з використанням апарату високочастотної електрохірургії «Надія» (Україна).

Гістологічне дослідження біоптатів ШМ та ендометрію проводили за стандартними методиками (забарвлення гематоксилін еозином та пікрофуксином за Ван Гізоном). Мікроскопічні дослідження здійснювали за допомогою світлооптичного мікроскопу «Axioskop 40» (Німеччина).

Для визначення експресії моноклональних антитіл до Ki-67, рецепторів E та П застосовували імуногістохімічний непрямий стрептавидин пероксидазний метод.

Оцінку інтенсивності вільнорадикальних процесів у епітеліоцитах ШМ проводили за методикою І.С. Давиденко (2003р).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм "Statistica 6,0". Результати представляли у вигляді середніх значень та стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Для оцінки вірогідності різниці показників між групами використовували непараметричні та параметричні методи статистичного аналізу. Відмінності вважалися достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Згідно з результатами проведених досліджень групи обстежених були репрезентативними за віком. Середній вік пацієток 1 групи склав  $32,5 \pm 5,5$  років, 2 групи –  $31,8 \pm 5,6$  років, 3 групи –  $32,3 \pm 5,8$  років, 4 –  $31,9 \pm 5,6$  років. В контрольній групі, яку склали 30 практично здорових осіб, середній вік склав  $32,2 \pm 5,2$  років.

Найбільш часто пацієток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ турбували патологічні білі та свербіж зовнішніх статевих органів – 34 (37,8 %) осіб, болючі менструації – 48 (53,3%), рясні менструації – 49 (54,4 %), мажучі кров'яністі виділення до/або після менструації – 32 (35,6 %), болючі відчуття пов'язані зі статевим актом – 31 (34,4%), загальна втома – 44 (48,9 %), хронічний тазовий біль – 24 (26,7 %), а також безплідність – 32 (35,6 %) випадків.

Вік менархе у обстежених жінок основних (1-3) груп в середньому становив  $14,1 \pm 3,0$  років. Середня тривалість менструального циклу (МЦ) склала  $30,4 \pm 2,1$  днів, середня тривалість менструальної кровотечі –  $8,4 \pm 1,8$  днів.

У пацієток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено різноманітні порушення МЦ, зокрема: нерегулярний МЦ – 15 (16,7 %), гіперполіменорея – 49 (54,4 %), дисменорея – 48 (53,3 %), перименструальні мажучі виділення – 32 (35,6 %), овуляторні кров'яністі виділення – 14 (15,6 %), аномальні маткові кровотечі – 9 (10,0 %) випадків.

Одним з вагомих факторів, котрий призводить до виникнення патології шийки та тіла матки є особливості сексуальної поведінки. Ранній статевий дебют відмітили 38 (42,2 %) пацієток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Серед обстежених 26 (28,9 %) жінок не мали постійного статевого партнера. Бар'єрну контрацепцію застосовували 22 (24,4 %) жінки, гормональну – 18 (20,0 %), внутрішньоматкову – 10 (11,1 %), метод контролю базальної температури – 13 (14,4 %) пацієток. Решта обстежених (30,0 %) не застерігалась від вагітності.

У 59 (65,6 %) жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ відмічено обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез. Наявність в анамнезі артіфіційних абортів встановлено у 37 (41,1 %) обстежених, вагітностей, що не розвивались – у 13 (14,4 %) хворих, мимовільних викиднів – у 15 (16,7 %) жінок, оперативних втручань з приводу пухлиноподібних яєчників та апендектомій – у 7 (7,8 %) та у 8 (8,9 %) пацієток відповідно.

В структурі дитячих захворювань в анамнезі обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ переважали вітряна віспа, паротит, краснуха, кір, часті ГРВІ. У цих пацієток встановлено наявність наступної екстрагенітальної патології: хронічна інфекція носоглотки – 39 (43,3 %) жінок, патологія сечовидільної системи – 35 (38,9 %), соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи – 54 (60,0 %),



захворювання шлунково-кишкового тракту, в структурі яких переважали хронічний холецистит та коліт – 45 (50,0 %) та 13 (14,4 %) випадків відповідно.

В першій лінії родичів пацієток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено високу частоту доброякісних (48,9%) та злоякісних пухлин тіла матки, молочних залоз, шлунково-кишкового тракту (19,4 %).

У обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено характерні цитологічні ознаки інфікування епітелію ШМ високоонкогенними штамми ВПЛ (койлоцитоз, дво- та багатоядерні клітини, кератиноцити, паракератоз, амфофілія цитоплазми), у 61 (67,8 %) пацієток підтверджено наявність цервікальних інтраепітеліальних уражень низького ступеня (LSIL) та у 29 (32,2 %) обстежених – цервікальних інтраепітеліальних уражень високого ступеня (HSIL).

У пацієток з ДЕШМ та ГЗТМ встановлено наявність аномальних кольпоскопічних ознак: ацетобілий епітелій – у 87 (96,7 %) жінок, мозаїка та пунктуація – у 62 (68,9 %) обстежених; кондиломи та поліпи ЦК – 10 (11,1 %) та 7 (7,8 %) випадків відповідно.

Імуноцитохімічно виявлено експресію білка p16NK4a в ядрах БШПЕ ШМ відповідно до ступеня тяжкості диспластичних змін епітелію ШМ. З метою оцінки ризику прогресування LSIL асоційованих з ПВІ, було проведено імуноцитохімічне визначення експресії капсидного білка L1 у 61 пацієтки з LSIL на тлі ГЗТМ. Встановлено наявність експресії капсидного білка L1 ВПЛ у 51(83,6 %) випадків, що вказує на ймовірну елімінацію ВПЛ у даного контингенту обстежених.

У пацієток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено суттєві порушення мікроекології СШ: дисбаланс мікробного пейзажу з достовірним зниженням кількісного рівня захисної мікрофлори у 62 (68,9%) пацієток та проліферацією асоціацій різних представників умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) і грибів р. *Candida* у 56 (62,2 %) обстежених.

Бактеріально-грибкові асоціації виявлено у 19 (63,3 %) жінок 1 групи, 17 (56,7%) обстежених 2 групи та 20 (66,7 %) пацієток 3 групи. Частота діагностики гарднерельозу у жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ досягала 37,8 % випадків. У даного контингенту пацієток зареєстровано зростання вірусного інфікування: ВПГ-II – 41,1 % та ЦМВ – 36,7 % випадків відповідно, а також високу частоту ПСШ. Зокрема, наявність хламідіозу встановлено у – 31,1 % обстежених, мікоплазмозу – у 27,8 % пацієток та уреоплазмозу – у 22,2 % жінок.

За результатами ультразвукового дослідження структура ШМ у 58 (64,4 %) пацієток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ була неоднорідною за рахунок поодиноких та/або численних кістозних включень (до 1,0 см). Не встановлено специфічних сонографічних ознак диспластичного ураження епітелію ШМ.

Збільшення розмірів тіла матки (до 8 тижнів вагітності) діагностовано у 73 (81,1 %) жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи). У 26 (86,7 %) пацієток 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ) встановлено збільшення загальних розмірів матки на 10-15 %. У жінок 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) збільшені розміри матки визначались у 21 (70,0 %) обстеженої, у решти пацієток вони не перевищували нормативні показники. У всіх обстежених 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ) ехографічно

діагностовано збільшення розмірів матки на 15-17 % за рахунок не тільки вузлових утворень, але й дифузних змін.

Ехографічно встановлено деформацію М-еха за рахунок ехопозитивних включень, що відповідали поліпам ендометрія у 34 (37,8 %) обстежених, нерівність контурів ендометрія на межі з міометрієм та анехогенних утворень в товщі матки напередодні менструації у 54 (60,0 %) жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Загальний об'єм яєчників у всіх обстежених пацієнток не перевищував  $8,0 \pm 2,6$  см<sup>3</sup>. За результатами динамічного ехографічного дослідження преовуляторний фолікул розмірами більше 12,0 мм визначався у 56 (62,2 %) жінок основних (1-3) груп.

За результатами гормонального обстеження було встановлено, що у жінок 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ) у 22 (73,3 %) випадках переважав овуляторний МЦ. За умови персистенції фолікулів та пізньої овуляції зафіксовано відносно підвищення рівня Е та зниження рівня ФСГ з відсутністю пікових значень останнього в середині МЦ, і як наслідок підвищення рівня ЛГ та відносно зниження рівня П, що обумовлювало недостатність функціонування жовтого тіла. У обстежених пацієнток 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) в 19 (63,3 %) випадках встановлено недостатність II фази МЦ (зниження рівня П), що було обумовлено низькими рівнями гонадотропних (ФСГ та ЛГ) гормонів в I фазі МЦ. У 20 (66,7 %) жінок 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ) був характерним ановуляторний цикл: рівні ФСГ та ЛГ були зниженими та мали монотонний характер протягом всього МЦ, рівні естрогенів та П також були зниженими порівняно зі відповідними показниками жінок групи контролю ( $p < 0,05$ ), хоча співвідношення Е/П свідчило про відносну гіперестрогенію.

Гістероскопію за стандартною методикою проведено у 90 (100%) жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи). У 57 (63,3 %) обстежених діагностовано гіперплазію ендометрія, у 34 (37,8 %) випадках – вогнищеві поодинокі та/або численні поліповидні розростання.

Дана гістологічна оцінка стану ендометрія у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Гістологічно підтверджено наявність типової простої гіперплазії ендометрія у 37 (41,1 %) обстежених, типової складної гіперплазії ендометрія у 20 (22,2 %) пацієнток та поліпів ендометрія у 34 (37,8 %) випадках (табл.1).

Таблиця 1

Результати гістологічного дослідження ендометрію у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ

абс.ч. (%)

Результат	Група обстежених		
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)
типова проста гіперплазія	10 (33,3)	13 (43,3)	14 (46,7)
типова складна гіперплазія	6 (20,0)	6 (20,0)	8 (26,7)
поліп ендометрія	11 (36,7)	8 (26,7)	15(50,0)

Для оцінки структурних змін епітелію ШМ проаналізовано результати гістологічного та імуногістохімічного дослідження 36 біоптатів ШМ пацієток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи). Показаннями до проведення біопсії були: цитологічне підтвердження цервікальних інтраепітеліальних уражень високого ступеня та наявність аномальних кольпоскопічних ознак.

У 7 (19,4 %) жінок гістологічно верифікована ДЕШМ легкого ступеня (CIN I), яка проявлялась патологічними змінами епітелію в нижній третині, безпосередньо над базальною мембраною. Для CIN I характерними були незначно виражені зміни ядер базального шару клітин БШПЕ ШМ. Проліферація базальних клітин розповсюджувалась на 1/3 епітеліального прошарку, спостерігався каріопікноз, мультиноклеація, койлоцитоз. Відмічено позитивну експресію проліферативного антигену Ki-67 (1 бал, до 10 %) (рис 1).

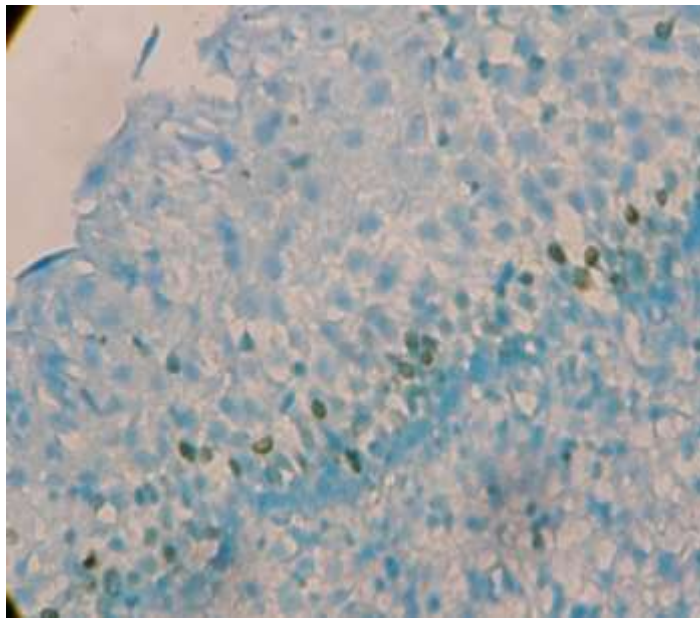


Рисунок 1. Біоптат ШМ пацієтки (1 група, CIN I). Позитивна експресія проліферативного антигену Ki-67 (1 бал, до 10 %) в ядрах клітин БШПЕ. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод (імуноцитохімічне дослідження). Мікрофотографія. Об.20, ок.10.

У 20 (55,6 %) пацієток гістологічно підтверджено наявність ДЕШМ середнього ступеня тяжкості (CIN II). В досліджуваних біоптатах проліферація базальних клітин з помірним клітинним поліморфізмом, акантозом та койлоцитозом розповсюджувалась на 2/3 епітеліального прошарку зі збереженням диференціювання клітин у його верхній третині. Встановлено позитивну експресію (2 бали, до 50%) проліферативного антигену Ki-67 (рис. 2).

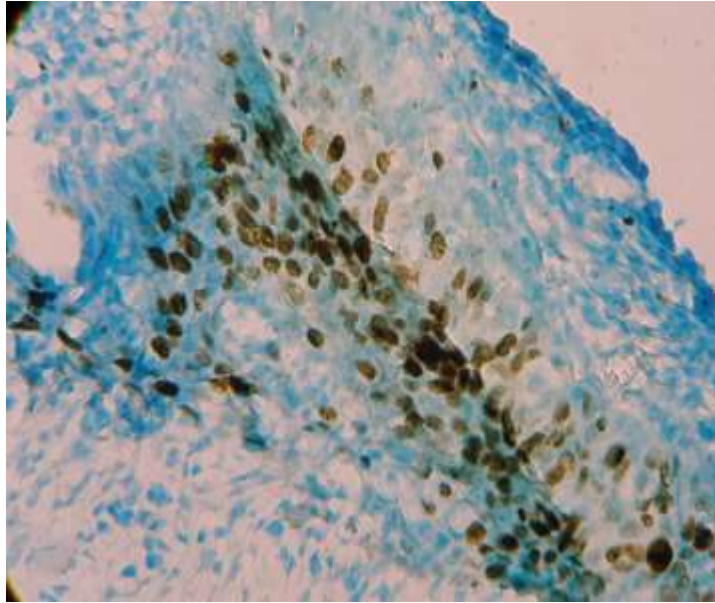


Рисунок 2. Біоптат ШМ (3 група, CIN II). Позитивна вогнищева експресія проліферативного антигену Ki-67 (2 бали, до 50%) в ядрах епітеліоцитів 2/3 клітин БШПЕ. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод (імуноцитохімічне дослідження). Мікрофотографія. Об.20, ок.10

У 9 (25,0 %) обстежених за результатами гістологічного та імуногістохімічних досліджень було діагностовано дисплазію важкого ступеня (CIN III) та значну експресію проліферативного антигену Ki-67 (рис. 3).

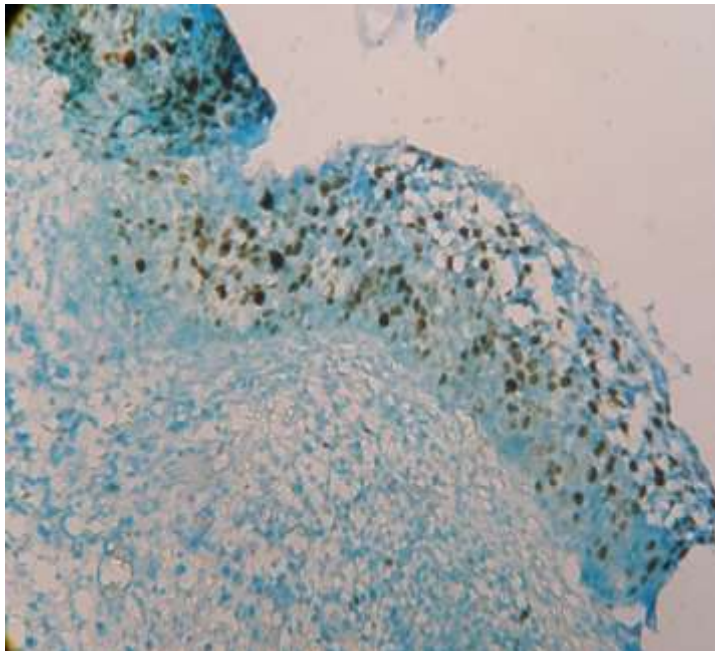


Рисунок 3. Біоптат ШМ (1 група, CIN III). Значна експресія проліферативного антигену Ki-67 (2-3 бали, >50 %) в ядрах клітин БШПЕ. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії проліферативного антигену Ki-67 (імуноцитохімічне дослідження). Мікрофотографія. Об.20, ок.10.

Відтак, експресія проліферативного антигену Ki-67 підвищувалась відповідно до зростання ступеня диспластичного ураження БШПЕ ШМ.

За наявності CIN I встановлено нерівномірну вогнищеву експресію PE в ядрах клітин БШПЕ ШМ, експресію PP в ядрах стромальних клітин ШМ та поодиноких ядрах клітин БШПЕ ШМ, при CIN II – експресію PE в поодинокій ядрах клітин БШПЕ та помірну експресію PP в ядрах клітин БШПЕ ШМ. Для CIN III характерними були: помірна експресія PP та слабка експресія PE в ядрах базальних клітин БШПЕ ШМ, виразна експресія PP та помірна експресія PE в ядрах клітин строми ШМ.

Вільнорадикальне окиснення, зокрема ОМБ, є одним з кофакторів реалізації диспластичних та непластичних процесів в епітелії ШМ обумовлених ВПЛ. Результати проведеної кількісної оцінки ОМБ в клітинах БШПЕ ШМ засвідчили лінійний характер зростання її інтенсивності відповідно до ступеня вираженості ДЕШМ (CIN I-III),  $p < 0,05$ .

Розроблений алгоритм етапності діагностики ДЕШМ на тлі ГЗТМ у жінок репродуктивного віку включав: I етап – цитологічний скринінг, кольпоскопія, визначення наявності штамів ВПЛ високого онкогенного ризику, мікробіологічне та вірусологічне (ВПГ-II, ЦМВ) дослідження, діагностика ІПСШ; за наявності патологічних цитологічних та аномальних кольпоскопічних ознак – імуноцитохімічне дослідження (експресія антигену інгібітора кіназ CdK4,6 – білка p16NK4a, капсидного білка L1), ехографія ОМТ, гістероскопія з біопсією ендометрія; II етап – оцінка гістологічних та імуногістохімічних особливостей (експресія проліферативного антигену Ki-67) біоптатів ШМ у хворих з цитологічно підтвердженими цервікальними інтраепітеліальними ураженнями високого ступеня та аномальними кольпоскопічними ознаками; III етап – оцінка результатів лікування: цитологічний скринінг, кольпоскопія, детекція наявності ВПЛ високого онкогенного ризику, ехографічне обстеження ОМТ.

Розроблено алгоритм лікування ДЕШМ на тлі ГЗТМ у жінок репродуктивного віку: I етап – проведення комплексної протизапальної (антибактеріальної, противірусної) терапії з урахуванням антибіотикограми на тлі імуномодулятора тиролон та препарату метаболічної дії тіатриазолін, антимікотична, десенсибілізуюча, гепатопротекторна терапія; місцеве протизапальне та противірусне лікування; II етап – радіохвильове хірургічне лікування ШМ, відновна терапія; III етап – гормональне лікування ГЗТМ у відповідності до нормативних документів МОЗ України.

Проаналізовані результати лікування 90 жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ: 45 пацієток (основна група) отримували розроблений діагностично-лікувальний комплекс. Групу порівняння склали 45 пацієток, лікування яких проводилось у відповідності до нормативних документів МОЗ України.

Через 4 тижні після завершення консервативного лікування, за результатами контрольних бактеріологічних та вірусологічних обстежень, елімінацію патогенів та нормалізацію мікробіоценозу підтверджено у 35(77,8%) пацієток основної групи та у 29 (64,4 % ) жінок групи порівняння.

Через півтора місяця після завершення комплексної протизапальної терапії зафіксована позитивна динаміка об'єктивних даних (візуального огляду ШМ), цитологічних та кольпоскопічних характеристик у 30 (66, 7%) пацієток основної групи та у 26 (57, 8 %) обстежених групи порівняння.

У 29 (32,2 %) хворих проводили хірургічне лікування (радіохвильова конізація ШМ) з подальшим патогістологічним дослідженням отриманого матеріалу. В основній групі хірургічне лікування було здійснене у 15 (33,3 %) жінок, у групі порівняння – у 14 (31,1%). За необхідності додатково проводився гемостаз шийки матки: транексамова кислота 1,5 г тричі на добу протягом 3-5 днів, стерильний кровоспинний засіб абсорбуючої дії для зовнішнього застосування (10 г якого містять камедь рожкового дерева - 9,6 г; кальцію глюконат - 0,4 г). З метою оптимізації відновлення епітелію шийки матки інтравагінально призначали піхвові супозиторії, котрі містять гіалуронову кислоту (5 мг), екстракт календули (60 мг), екстракт алое (60 мг), екстракт олії чайного дерева (2 мг), олійний екстракт центели азійської (20 мг) 1 рази на добу курсом лікування 10 днів. Для профілактики рецидиву дисплазії епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки застосовували комплексний препарат рослинного походження, що містить 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігалокатехін-3-галату (2 капсули на добу протягом 3-6 місяців). Застосований метод хірургічного лікування ДЕШМ на тлі ГЗТМ був ефективним у 86,7 % жінок основної групи та у 71,1 % прооперованих пацієток групи порівняння.

Застосування розробленого комплексу діагностичних та лікувальних заходів сприяло підвищенню ефективності хірургічного лікування ДЕШМ на тлі ГЗТМ в 1,2 разу, що дало змогу в подальшому безпечно застосувати гормональне лікування гіперпроліферативної патології тіла матки.

## **ВИСНОВКИ**

1. Диспластичні ураження епітелію шийки матки є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки несвоєчасна діагностика і неефективне лікування даної патології призводять до її трансформації в передракові процеси та рак шийки матки, котрий посідає в Україні друге місце серед причин смертності жінок від злоякісних новоутворень. В структурі гінекологічної патології частота дисплазії епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки (лейоміома матки, ендометріоз матки та їх поєднання) складає 30-35,0 %. Рання діагностика патологічних змін епітелію шийки матки є запорукою реалізації ефективного органозберігаючого лікування гіперпроліферативних процесів.

2. У жінок репродуктивного віку з дисплазією епітелію шийки матки та гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки домінуючими клінічними проявами захворювання були: патологічні білі (37,8%), рясні менструації (54,4 %), болючі менструації (53,3 %), мажучі кров'янисті виділення до/або після менструації (35,6 %), болючі відчуття пов'язані зі статевим актом (34,4 %), хронічний тазовий біль (26,7 %), безплідність (35,6 %); встановлено особливості анамнестичних даних у обстежених жінок: ранній статевий дебют (42,2 %), відсутність постійного статевого партнера (28,9 %), хронічні запальні захворювання геніталій (71,1 %), інфекції, що передаються статевим шляхом (64,4 %), артифіційні аборти (41,1 %),

обтяжений спадковий анамнез – висока частота у першій лінії родичів доброякісних (48,9 %) та злоякісних пухлин тіла матки, молочних залоз, шлунково-кишкового тракту (19,4%).

3. У всіх обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ виявлено характерні цитологічні ознаки інфікування епітелію ШМ високоонкогенними штамами ВПЛ (койлоцитоз, дво- та багатоядерні клітини, кератиноцити, паракератоз, амфотілія цитоплазми); у 67,8 % пацієнок підтверджено наявність цервікальних інтраепітеліальних уражень низького ступеня та 32,2 % обстежених – цервікальних інтраепітеліальних уражень високого ступеня; встановлено аномальні кольпоскопічні ознаки: ацетобілий епітелій – у 96,7 % жінок, мозаїка та пунктуація – у 68,9 % обстежених; кондиломи та поліпи ЦК – 11,1 % та 7,8 % випадків відповідно.

4. У пацієнок з дисплазією епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки виявлено дисбаланс мікробного пейзажу з достовірним зниженням кількісного рівня захисної мікрофлори (68,9 %), проліферацію асоціацій різних представників умовно-патогенної мікрофлори і грибів р. *Candida* (62,2 %), зростання частоти вірусного інфікування ВПГ-II – 41,1 %, ЦМВ – 36,7 %, наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом: хламідіоз (31,1 %), мікоплазмоз (27,8%), уреоплазмоз (22,2 %).

5. У жінок з дисплазією епітелію шийки матки на тлі лейоміоми матки переважав овуляторний менструальний цикл (73,3 %); у пацієнок з дисплазією епітелію шийки матки на тлі ендометріозу матки діагностовано знижені показники гонадотропних гормонів, з преовуляторним піком без досягнення відповідних контрольних значень та знижені показники прогестерону в другу фазу менструального циклу (63,3 %); для пацієнок з дисплазією шийки матки на тлі поєднання лейоміоми та ендометріозу матки в більшості випадків був характерним ановуляторний цикл (66,7 %), зареєстровано монотонно низькі показники ФСГ та ЛГ, знижені рівні естрадіолу та прогестерону, наявність відносної гіперестрогенії.

6. За результатами ехографічного дослідження у пацієнок з дисплазією епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки не встановлено специфічних сонографічних ознак диспластичного ураження епітелію ШМ. Діагностовано збільшення розмірів тіла матки (81,1 %), гетерогенність структури міометрію (100 %), деформацію М-еха за рахунок ехопозитивних включень (37,8 %), нерівність контурів ендометрія на межі з міометрієм (60,0 %). За результатами гістероскопії діагностовано гіперплазію ендометрія (63,3 %), її вогнищеві поодинокі та/або численні поліповидні розростання (37,8 %).

7. Легка дисплазія багатошарового плоского епітелію (CIN I), слабкопозитивна експресія проліферативного антигену Ki-67 (1 бал), нерівномірна вогнищева експресія PE в ядрах клітин епітелію ШМ, експресія РП в ядрах стромальних клітин ШМ та поодиноких ядрах клітин БШПЕ ШМ були верифіковані у 19,4 % обстежених з ДЕШМ на тлі ГЗТМ; у 55,6 % пацієнок гістологічно підтверджено наявність дисплазії епітелію шийки матки середнього ступеня важкості (CIN II), позитивну експресію проліферативного антигену Ki-67 (2 бали), експресію PE в поодинокій ядрах клітин БШПЕ та помірну експресію РП в ядрах клітин епітелію

ШМ; дисплазію важкого ступеня (CIN III) та значну експресію проліферативного антигену Ki-67 (3 бали), помірну експресію РП та слабку експресію РЕ в ядрах базальних клітин БШПЕ ШМ, виразну експресію РП та помірну експресію РЕ в ядрах клітин строми ШМ діагностовано у 25,0 % обстежених жінок. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків мала лінійний характер зростання відповідно до гістологічно верифікованого ступеня дисплазії епітелію шийки матки.

8. Застосування комплексу діагностичних та лікувальних заходів у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ сприяло підвищенню ефективності хірургічного лікування ДЕШМ в 1,2 разу, що дало змогу в подальшому безпечно застосовувати гормональне лікування гіперпроліферативної патології тіла матки.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінкам репродуктивного віку з дисплазією шийки матки та гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки для встановлення діагнозу та розробки індивідуальної тактики лікування показано проведення клінічних, цитологічних, кольпоскопічних, ехографічних, вірусологічних, мікробіологічних методів обстеження.

2. За умов підтвердження наявності запального процесу органів малого таза таким пацієнткам доцільно проводити комплексну протизапальну терапію (антибактеріальну, противірусну) із застосуванням імуномодулятора тиролон, препарату метаболічної дії тіатриазолін (супозиторії з 2 г тіотриазоліну 2 рази на добу ректально, курс лікування – 10 днів) та місцеве протизапальне лікування (піхвові супозиторії з 100 мг декспантенолу та 16 мг хлоргексидину біглюконату двічі на добу, курс лікування 10 днів).

3. З метою профілактики та лікування інтра- та післяопераційних кровотеч при хірургічному лікуванні дисплазій епітелію шийки матки доцільно застосовувати антифібринолітичний засіб (транексамова кислота 1,5 г тричі на добу протягом 3-5 днів); з метою додаткового гемостазу тканин шийки матки використовувати стерильний кровоспинний засіб абсорбуючої дії для зовнішнього застосування (10 г якого містять камедь рожкового дерева - 9,6 г; кальцію глюконат - 0,4 г), з метою оптимізації відновлення епітелію шийки матки інтравагінально призначати піхвові супозиторії, котрі містять гіалуронову кислоту (5 мг), екстракт календули (60 мг), екстракт алое (60 мг), екстракт олії чайного дерева (2 мг), олійний екстракт центели азійської (20 мг) 1 рази на добу курсом лікування 10 днів.

4. Для профілактики рецидиву дисплазії епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки доцільним є застосування комплексного препарату рослинного походження, що містить 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігалокатехін-3-галату (2 капсули на добу протягом 3-6 місяців).

5. З метою контролю ефективності лікування та виключення ризику можливого рецидиву обґрунтованим є проведення цитологічного та кольпоскопічного контролю стану епітелію шийки матки через півтора, 6 та 12 місяців після завершення лікування.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Діагностично-лікувальний підхід при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях у жінок репродуктивного віку з доброякісними гіперплазіями матки / А.І. Нарольська, Т.Д. Задорожна, Н.Є. Горбань, В.К. Кондратюк, О.І. Пустовалова // Здоров'є жінчини – 2016. – №7(113). – С. 121-124. (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистична обробка даних, обґрунтування висновків, підготовка до друку).
2. Сучасні підходи до корекції порушень мікробіоценозу геніталій у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки та патологією шийки матки / В.К. Кондратюк, А.І. Нарольська, Н.Є. Горбань, Т.О. Лисяна, І. Г. Пономарьова // Вісник національного медичного університету. – 2016. – №1, ч.1 (Т. 20). – С. 43-46. (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистична обробка даних, обґрунтування висновків, підготовка до друку).
3. Оптимізація тактики лікування жінок репродуктивного віку з диспластичними ураженнями епітелію шийки матки та аденоміозом / В.К. Кондратюк, А.І. Нарольська, Н.Є. Горбань, Г.В. Чубей // Репродуктивна ендокринологія. – 2016 – № 3 (29). – С. 54-59. (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистична обробка даних, обґрунтування висновків, підготовка до друку).
4. Особливості диспластичних уражень епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки / А.І. Нарольська, Т.Д. Задорожна, Н.Є. Горбань, В.К. Кондратюк, О.І. Пустовалова // Вісник наукових досліджень. – 2016. – №1. – С. 76-78. (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистична обробка даних, обґрунтування висновків, підготовка до друку).
5. Калюта А.А. Современные аспекты комплексной оценки состояния шейки матки у женщин репродуктивного возраста при наличии генитального эндометриоза. / А.А. Калюта, А.И. Нарольская // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика – 2014. – випуск 23, книга 3 – С. 198-205. (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистична обробка даних, обґрунтування висновків, підготовка до друку).
6. Нарольська А.І. Патологія шийки матки у хворих з доброякісними захворюваннями матки / А. І. Нарольська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології – 2014 - №1 - С.153-155.
7. Дисплазія шийки матки: етіологія, патогенез, діагностика та лікування / В.К. Кондратюк, Н.Є. Горбань, А.І. Нарольська, А.О. Калюта // Репродуктивна ендокринологія. – 2014 – № 3 (17). – С. 105-110. (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистична обробка даних, обґрунтування висновків, підготовка до друку).
8. Features of genitalia micribiocenosis in women with hyperproliferative diseases and cervical pathology / V.K. Kondratiuk, A.I. Narolska, N.E. Gorban, H.G. Danilenko // Лікарська справа=Врачебное дело. – 2016. – № 3-4. – С. 53-57. (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, підготовка до друку).
9. Кондратюк В.К. Оптимізація лікування пошкоджень епітелію шийки матки, асоційованих з вірусом папіломи людини, у жінок репродуктивного віку з гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки / В.К. Кондратюк, Н.П. Дзись,

А.І. Нарольська // Здоровье женщины. – 2014. – № 10(96). – С.172-174. (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистична обробка даних, обґрунтування висновків, підготовка до друку).

10. Нарольська А.І. Стан шийки матки у хворих з доброякісними захворюваннями матки / А.І. Нарольська // Тези доповідей 74 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014» (Запоріжжя, 15-16 травня 2014 року) – С. 113.

11. Оцінка мікробіоценозу геніталій у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки та патологією шийки матки / А.І. Нарольська, Н.Є. Горбань, І.Г. Пономарьова, В.К. Кондратюк // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції Студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 23-24 квітня 2015 року) – С. 340. (Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

12. Narolska A. State of the cervix, depending on the severity of cervical intraepithelial neoplasia / A. Narolska, N. Gorban // Folia Medica Cassoviensia – 2015 – Т. 70, No. 1, Suppl. 1 – Р. 105. (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, статистична обробка даних, обґрунтування висновків, підготовка до друку).

13. Features of cervix epithelial dysplastic lesions in women of reproductive age with uterine leiomyoma / А.І. Нарольська, Т.Д. Задорожна, Н.Є. Горбань, В. К. Кондратюк, О. І. Пустовалова // Збірник матеріалів всеукраїнської науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику». – Тернопіль, 2016. – С. 43-45. (Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Нарольська А.І. «Оптимізація діагностики та лікування дисплазій епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки у жінок репродуктивного віку».** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, 2017.

Роботу присвячено підвищенню ефективності лікування диспластичних уражень епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки у жінок репродуктивного віку шляхом розробки комплексу діагностично-лікувальних заходів на підставі вивчення клінічних, цитологічних, кольпоскопічних, мікробіологічних, вірусологічних, морфологічних та імуногістохімічних особливостей епітелію шийки матки. У всіх обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ виявлено характерні цитологічні ознаки інфікування епітелію ШМ високоонкогенними штамми ВПЛ (койлоцитоз, дво- та багатоядерні клітини, кератиноцити, паракератоз, амффілія цитоплазми); у 67,8 % пацієнток підтверджено наявність цервікальних інтраепітеліальних уражень низького ступеня та 32,2 % обстежених – цервікальних інтраепітеліальних уражень високого ступеня; встановлено аномальні кольпоскопічні ознаки: ацетобілий епітелій – у 96,7 % жінок,

мозаїка та пунктуація – у 68,9 % обстежених; кондиломи та поліпи ЦК – 11,1 % та 7,8 % випадків відповідно. У пацієток з дисплазіями епітелію шийки матки та гіперпроліферативними захворюваннями матки частота інфікування статевих шляхів ВПГ-II становила 41,1 %, ЦМВ – 36,7 % випадків.

Легка дисплазія багатошарового плоского епітелію (CIN I), слабкопозитивна експресія проліферативного антигену Ki-67 (1 бал), нерівномірна вогнищева експресія PE в ядрах клітин епітелію ШМ, експресія P16 в ядрах стромальних клітин ШМ та поодиноких ядрах клітин БШПЕ ШМ були верифіковані у 19,4 % обстежених з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. У 55,6 % пацієток гістологічно підтверджено наявність дисплазії епітелію шийки матки середнього ступеня важкості (CIN II), позитивну експресію проліферативного антигену Ki-67 (2 бали), експресію PE в поодинокій ядрах клітин БШПЕ та помірну експресію P16 в ядрах клітин епітелію ШМ. За результатами гістологічного та імуногістохімічних досліджень діагностовано дисплазію важкого ступеня (CIN III) та значну експресію проліферативного антигену Ki-67 (3 бали), помірну експресію P16 та слабку експресію PE в ядрах базальних клітин БШПЕ ШМ, виразну експресію P16 та помірну експресію PE в ядрах клітин строми ШМ у 25,0 % обстежених жінок. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків мала лінійний характер зростання відповідно до гістологічно верифікованого ступеня дисплазії епітелію шийки матки.

Застосування комплексу діагностичних та лікувальних заходів у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ сприяло підвищенню ефективності хірургічного лікування ДЕШМ в 1,2 разу, що дало змогу в подальшому безпечно застосовувати гормональне лікування гіперпроліферативної патології тіла матки.

**Ключові слова:** дисплазії епітелію шийки матки, гіперпроліферативні захворювання тіла матки, вірус папіломи людини, репродуктивний вік, лікування.

## АННОТАЦІЯ

**Нарольская А.И. «Оптимизация диагностики и лечения дисплазий эпителия шейки матки на фоне гиперпролиферативных заболеваний тела матки у женщин репродуктивного возраста».**– Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, 2017.

Работа посвящена повышению эффективности лечения диспластических поражений эпителия шейки матки на фоне гиперпролиферативных заболеваний тела матки у женщин репродуктивного возраста путем разработки комплекса диагностических и лечебных мероприятий на основании изучения клинических, цитологических, кольпоскопических, микробиологических, вирусологических, морфологических и иммуногистохимических особенностей эпителия шейки матки.

Согласно полученных результатов у женщин репродуктивного возраста с дисплазией шейки матки и гиперпролиферативными заболеваниями тела матки установлено: ранний половой дебют (42,2 %), отсутствие постоянного полового партнера (28,9 %), хронические воспалительные процессы гениталий (71,1 %), инфекции, передающиеся половым путем (64,4 %), гиперполименореею (54,4 %), дисменореею (53,3 %), соматоформную вегетативную дисфункцию (60,0 %),

артифициальные аборты (41,1 %), бесплодие (35,6 %), отягощенный наследственный анамнез – высокая частота в первой линии родственников доброкачественных (48,9%) и злокачественных опухолей тела матки, молочных желез, желудочно-кишечного тракта (19,4 %).

Цитологическое исследование эпителия шейки матки выявило значительные патологические изменения: койлоцитоз промежуточного и поверхностного слоев, двух/многоядерные клетки, многоядерные симпласты, кератиноциты, паракератоз. Кольпоскопически установлено наличие аномальных картин у 66,8 % пациенток: укусно-белый эпителий – в 96,7 % случаев, кондиломы – у 11,1 % обследованных.

У пациенток с дисплазиями эпителия шейки матки и гиперпролиферативными заболеваниями тела матки частота инфицирования половых путей ВПГ-II составила 41,1 %, ЦМВ – 36,7 % случаев.

Легкая дисплазия многослойного плоского эпителия (CIN I), характеризовалась слабopоложительной экспрессией пролиферативного антигена Ki-67 (1 балл), неравномерной очаговой экспрессией PЭ и умеренная экспрессией PП в ядрах клеток многослойного плоского эпителия установлена в 19,4 % случаев. У 55,6 % пациенток гистологически подтверждено наличие дисплазии эпителия шейки матки средней степени тяжести (CIN II), положительной экспрессии пролиферативного антигена Ki-67 (2 балла), экспрессии PП и PЭ в ядрах стромальных и единичных ядрах клеток многослойного плоского эпителия. У 25,0 % обследованных по результатам гистологического и иммуногистохимических исследований диагностировано дисплазию тяжелой степени (CIN III) и значительную экспрессию пролиферативного антигена Ki-67 (3 балла), выраженную экспрессию PП и PЭ в ядрах клеток стромы шейки матки и практически отсутствие их экспрессии в ядрах базальных клеток плоского эпителия. Интенсивность окислительной модификации белков имела линейный характер роста в соответствии с гистологически верифицируемой степенью дисплазии эпителия шейки матки.

Применение разработанного алгоритма диагностики и новых подходов к лечению способствовало повышению эффективности хирургического лечения дисплазии эпителия шейки матки в 1,2 раза, что дало возможность в дальнейшем безопасно проводить гормональное лечение гиперпролиферативной патологии тела матки.

**Ключевые слова:** дисплазии эпителия шейки матки, гиперпролиферативные заболевания тела матки, вирус папилломы человека, репродуктивный возраст, лечение.

## ANNOTATION

**Narolska A.I. "Optimization of diagnostics and treatment of uterine cervical dysplasia on the background of hyper proliferative disease of the corpus uteri in women of reproductive age». – Manuscript.**

Thesis on obtaining an academic degree of a candidate of Medical science in specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The work is devoted to increasing the effectiveness of treatment the dysplastic lesions of the cervical epithelium on the background of hyper proliferative diseases of the

uterine body in women of reproductive age by developing a complex of diagnostic and therapeutic measures based on the study of clinical, cytological, colposcopy, microbiological, virological, morphological and immune histochemical features of the cervical epithelium. According to the obtained results, in women of reproductive age with cervical dysplasia and hyper proliferative diseases of the body, uterine diseases were established: early sexual debut (42,2 %), absence of a permanent sexual partner (28,9 %), inflammatory processes of the genitals (71,1 %), presence of sexually transmitted infections (64,4 %), hyperpolymenorrhoea (54,4 %), dysmenorrhea (53,3 %), somatoform autonomic dysfunction (60,0 %), official abortions (41,1 %), infertility (35,6 %), a hereditary anamnesis high frequency in first line relatives benign (48,9 %) and malignant uterine body cancer, breast, gastrointestinal tract (19,4 %).

Cytological examination of cervical epithelium showed significant pathological changes: koilocytosis intermediate and surface layers, two / multi-cell multi symplasts, keratinocytes, parakeratosis. Colposcopically was established the presence of abnormal pictures in 66,8 % of patients: acetic white epithelium - in 96,7 % of cases, warts - in 11,1% of patients.

Patients with dysplasia of the cervical epithelium and hyper proliferative uterine disease the genital tract infection frequency of HSV-II was 41,1 %, CMV – 36,7 % of cases.

Light dysplasia of multilayer flat epithelium (CIN I), characterized by a weakly positive expression of the proliferative antigen Ki-67 (1 point), uneven focal expression of ER and moderate expression of RP in the nuclei of cells of multilayered planar epithelium was established in 19,4% of cases. In 55,6 % of patients, it was histologically confirmed the presence of dysplasia the cervical epithelium of moderate severity (CIN II), positive expression of Ki-67 proliferative antigen (2 points), expression of RP and ER in the nuclei of stromal and single nuclei of multilayered squamous epithelial cells. In 25,0% of the patients examined by histological and immune histochemical tests were diagnosed with severe dysplasia (CIN III) and significant expression of the proliferative Ki-67 antigen (3 points), expressed by expression of RP and ER in the nuclei of cervical stromal cells and practically absence of their expression in nuclei of basal cells of flat epithelium. The intensity of the oxidative modification of proteins had a linear growth pattern in accordance with the histologically verified degree of dysplasia the cervical epithelium.

The use of the developed diagnostic algorithm and new approaches of treatment has contributed to the increase in the effectiveness of surgical treatment the dysplastic lesions of the cervical epithelium in 1,2 times, which made it possible to safely carry out hormonal treatment of hyper proliferative pathology of the uterus body.

**Key words:** cervical epithelial dysplasia, hyper proliferative diseases of the uterus body, human papillomavirus, reproductive age, treatment.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БШПЕ	–	багатошаровий плоский епітелій
ВПГ-II	–	вірус простого герпесу другого типу
ВПЛ	–	вірус папіломи людини

ГЕ	–	генітальний ендометріоз
ГЗТМ	–	гіперпроліферативні захворювання тіла матки
ДЕШМ	–	дисплазія епітелію шийки матки
Е	–	естрадіол
ЕМ	–	ендометріоз матки
ІГХМ	–	імуногістохімічний метод
ІПСШ	–	інфекції, що передаються статевим шляхом
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ЛМ	–	лейоміома матки
МЦ	–	менструальний цикл
ОМБ	–	окиснювальна модифікація білків
ОМТ	–	органи малого таза
П	–	прогестерон
Прл	–	пролактин
РЕ	–	рецептори прогестерону
РП	–	рецептори естрогену
РШМ	–	рак шийки матки
СШ	–	статеві шляхи
Т	–	тестостерон
ТТГ	–	тиреотропний гормон
УЗД	–	ультразвукове дослідження
УПМ	–	умовно-патогенна мікрофлора
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ЦМВ	–	цитомегаловірус
ШМ	–	шийка матки
LSIL	–	цервікальні інтраепітеліальні ураження низького ступеня
HSIL	–	цервікальні інтраепітеліальні ураження високого ступеня