

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

На правах рукопису

НАРОЛЬСЬКА АЛІНА ІГОРІВНА

УДК 618.146:616 – 096.5 – 053.7/.84 – 07 – 08

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

14.01.01 – акушерство та гінекологія
Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
доктор медичних наук
КОНДРАТЮК ВАЛЕНТИНА
КОСТЯНТИНІВНА

Київ – 2017

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЙ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ ТА ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ (огляд літератури).....	12
1.1 Аспекти етіології та патогенезу дисплазій епітелію шийки матки та гіперпроліферативних захворювань тіла матки.....	12
1.2 Діагностика дисплазій епітелію шийки матки та гіперпроліферативних захворювань тіла матки	20
1.3 Сучасні підходи до ведення жінок репродуктивного віку з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки.....	29
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	35
2.1 Дизайн дослідження.....	35
2.2 Методи дослідження.....	36
2.3 Клінічна характеристика обстежених жінок.....	44
РОЗДІЛ 3 ЦИТОЛОГІЧНІ ТА КОЛЬПОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДИСПЛАЗІЯМИ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ.....	55
РОЗДІЛ 4. ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДИСПЛАЗІЯМИ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРА-	

ТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ	75
4.1 Ехографічна оцінка органів малого таза у жінок з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки	75
4.2 Гістероскопічна оцінка стану порожнини матки у жінок з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки.....	82
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ ТА ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК З ДИСПЛАЗІЯМИ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ	86
5.1 Стан мікробіоценозу статевих шляхів обстежених пацієнток.....	86
5.2 Особливості гормонального гомеостазу у жінок репродуктивного віку з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки.....	96
РОЗДІЛ 6. МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДИСПЛАЗІЯМИ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ.....	101
РОЗДІЛ 7. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЙ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ.....	117
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	127
ВИСНОВКИ	144
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Абс. ч.	-	абсолютне число
АОЗ	-	антиоксидантний захист
АОС	-	антиоксидантна система
АТФ	-	аденозинтрифосфат
АФК	-	активна форма кисню
БВ	-	бактеріальний вагіноз
БШПЕ	-	багатошаровий плоский епітелій
ВООЗ	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ-II	-	вірус простого герпесу другого типу
ВПЛ	-	вірус папіломи людини
ГЕ	-	генітальний ендометріоз
ГнРГ	-	гонадотропін-рилізінг-гормон
ГЗТМ	-	гіперпроліферативні захворювання тіла матки
ДНК	-	дезоксирибонуклеїнова кислота
Е	-	естрадіол
ЕШМ	-	епітелій шийки матки
ДЕШМ	-	дисплазія епітелію шийки матки
ЗШМ	-	захворювання шийки матки
ІПСШ	-	інфекції, що передаються статевим шляхом
КДК	-	кольорове доплерівське картування
ЛГ	-	лютеїнізуючий гормон
ЛМ	-	лейоміома матки
МКАТ	-	моноклональні антитіла
МЦ	-	менструальний цикл
НСПМ	-	непрямий стрептавідин-пероксидазний метод
ОМБ	-	окиснювальна модифікація білків
ОМТ	-	органи малого таза
ОС	-	оксидантний стрес

П	-	прогестерон
ПВІ	-	папіломавірусна інфекція
ПОЛ	-	перекисне окиснення ліпідів
ПЛР	-	полімеразна ланцюгова реакція
Прл	-	пролактин
РЕ	-	рецептори естрогенів
РНК	-	рибонуклеїнова кислота
РП	-	рецептори прогестерону
РШМ	-	рак шийки матки
СШ	-	статеві шляхи
Т	-	тестостерон
УЗД	-	ультразвукове дослідження
УПМ	-	умовно-патогенна мікрофлора
ФСГ	-	фолікулостимулюючий гормон
ЦЕ	-	циліндричний епітелій
ЦК	-	цервікальний канал
ЦМВ	-	цитомегаловірус
ШМ	-	шийка матки
ASCUS	-	атипові сквамозні клітини
CIN	-	цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
HSIL	-	сквамозні інтраепітеліальні ураження високого ступеня
LSIL	-	сквамозні інтраепітеліальні ураження низького ступеня
NILM	-	негативні інтраепітеліальні ураження

ВСТУП

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 [1-3].

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 [4-6]. 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 [7-9].

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 [10-12].

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) [13-16].

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 штамами 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. Збір матеріалу для цитологічних, імуноцитохімічних, бактеріологічних, вірусологічних, гістологічних досліджень виконувався особисто автором. За безпосередньої участі здобувача проведено клінічне, цитологічне, ультразвукове, ендоскопічне обстеження хворих, накопичення та викопіювання 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); П

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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЙ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ ТА ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ (огляд літератури)

1.1 Аспекти етіології та патогенезу дисплазій епітелію шийки матки та гіперпроліферативних захворювань тіла матки

Діагностика та лікування захворювань, асоційованих з ВПЛ є актуальною проблемою, оскільки останній є доведеним чинником раку шийки матки [5-9, 16, 17]. До диспластичних уражень епітелію шийки матки відносяться патологічні процеси, котрі займають проміжне місце між незмінним цервікальним епітелієм та РШМ. Дисплазія епітелію шийки матки – це атипія плоского епітелію з порушенням «пошаровості» дозрівання та диференціювання клітин, на тлі патологічної гіперпроліферації, що в 30 % випадків може трансформуватися в РШМ [18, 19].

Серед доброякісної патології ШМ частота диспластичних уражень епітелію ШМ складає 20-25 %. Передпухлинні захворювання ШМ дуже рідко супроводжуються будь-якою клінічною симптоматикою і майже ніколи не порушують якість життя. Саме тому жінки часто звертаються до лікаря вже на стадії інвазивного РШМ [11, 19-25].

Прямою передумовою виникнення диспластичних процесів ЕШМ є інфікування жінки високоонкогенними штамми ВПЛ та його персистенція в епітеліоцитах [5, 7, 9, 16, 23]. До факторів ризику інфікування ВПЛ відносять: ранній початок статевого життя; часту зміну сексуальних партнерів; наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ); травматизацію шийки матки під час абортів, пологів; паління; наявність хронічних запальних захворювань геніталій; порушення балансу статевих гормонів, вагітність; імуносупресію [26-34].

Вірус папіломи людини передається статевим шляхом у 46-65 % випадків. Частота інфікування ВПЛ у віковій групі до 30 років сягає 80,0 %, а у віковій групі 30-45 років – 35,0 % випадків. У світовому масштабі інфікованих ВПЛ нараховується біля 630 мільйонів осіб [5-9, 17, 18, 35, 36].

За класифікацією вірусів, прийнятою на 7 Міжнародному конгресі по таксономії, ВПЛ утворюють сімейство *Paroviridae*. Ідентифіковано та введено в таксономію більше 140 типів ВПЛ. Життєвий цикл ВПЛ тісно пов'язаний з проліферуючими епітеліальними клітинами базального шару. Найбільш уразливим місцем для інфікування ВПЛ є зона стику БШПЕ та циліндричного епітелію [5, 7, 25, 35].

Перебіг папіломавірусної інфекції (ПВІ) має декілька етапів: первинне інфікування (вірус локалізований в обмеженій анатомічній зоні); персистенція вірусу в епісомальній формі – вірус локалізується в цитоплазмі епітеліоцита (активна реплікація ВПЛ); інтрасомальна форма – онкогенний процес котрий виникає після інтеграції вірусної ДНК в геном клітини (взаємодія білків ВПЛ з регулюючими клітинну проліферацію білками організму) [34-38].

Ця закономірність не є абсолютною, оскільки у ряді випадків в уражених епітеліоцитах ідентифікується комбінація епісомальної та інтрасомальної форм локалізації ВПЛ. На сьогодні доведено, що ПВІ може залишатися латентною протягом декількох років, проте її наявність підвищує ризик розвитку РШМ в середньому у 300 разів [36-38].

Вірус папіломи людини є ДНК-вмісним вірусом. ВПЛ містять капсидні білки трьох типів і комплекси замкнутої кільцевої ДНК з клітинними гістонами. У процесі реплікаційного циклу геном вірусу експресує від 8 до 10 білкових продуктів. Ранні білки (E1, E2, E4) контролюють реплікацію ВПЛ, білки E5, E6, E7 – його транскрипцію та клітинну трансформацію. Ген E1 кодує фермент, котрий бере участь у інтеграції вірусної ДНК ВПЛ в геном епітеліоцита; ген E2 здійснює синтез транскрипційного фактора, здатного

взаємодіяти з вірусним промотором і нарівні з клітинними факторами контролювати ефективність транскрипції вірусної ДНК [17, 25, 39].

Інтеграція онкогенних вірусів папіломи людини в генетичний апарат клітини є обов'язковим етапом її неопластичної трансформації. Трансформований фенотип клітини контролюється вірусними генами. Для підтримки трансформованого стану клітини необхідні синтез РНК і певних специфічних вірусних білків. Саме ранні білки ВПЛ E5, E6 та E7 пов'язані з онкогенними властивостями вірусу. Пізні гени L1 і L2 кодують структурні білки самого віріона. Дослідження пептидів E2, E6 та E7 визначило їх ключову роль в ВПЛ-індукованому канцерогенезі. Гени E6 і E7 завжди ідентифікуються в уражених ВПЛ клітинах, тоді як інші фрагменти вірусного генома можуть бути втрачені в процесі тривалої персистенції вірусу [40-46].

Білки E6 та E7 опосередковано впливають на патологічну трансформацію клітинних ліній, інактивуючи при цьому гени-супресори пухлинного росту p53 і pRb, тобто фактично вони є онкогенами. Тривала персистенція ВПЛ у клітині призводить до розриву кільцевої форми його ДНК та інкорпорації її в геном епітеліоцита. Розрив ДНК ВПЛ відбувається в ділянці розташування гена E2. Доведено, що саме білок E2 є промотором генів решти транскрипційних факторів, а саме – білків E6 та E7 [44-47].

Причиною непластичної трансформації клітин у більшості випадків є мутації генів. Ці мутації змінюють кількість або функцію синтезованих протеїнів, які регулюють клітинний ріст, поділ і репарацію ДНК. Дві великі категорії генів, мутації яких впливають на онкогенез, представлені онкогенами і генами пухлинної супресії. Протеїн ретинобластоми (pRb) є продуктом гена супресора пухлин ретинобластоми. Вперше він був виявлений під час вивчення спадкової форми раку сітківки у дітей – ретинобластоми, через що і отримав свою назву. За своєю природою білок p53 (ген *TP53*) є транскрипційним фактором, котрий регулює клітинний цикл в якості супресора пухлинної трансформації клітин. Мутації, що інактивують p53 при неопластичній трансформації епітеліоцитів, зазвичай

трапляються у ДНК-зв'язуючому домені. Ці мутації призводять до нездатності білка p53 зв'язуватися з ДНК і виконувати функцію активатора транскрипції. Близько 50 % типів ракових клітин містять мутантний ген *TP53*. Зазвичай такі мутації є рецесивними. Інактивація p53 призводить до порушення процесів проліферації та апоптозу. Патологічно змінені клітини можуть накопичувати мутації та уникати реплікативного старіння [42, 46, 47].

Через свою унікальну роль p53 та pRb є мішенню для деяких онкогенних вірусів. Білки E6 і E7 ВПЛ високого онкогенного ризику індукують нестабільність клітинного генома: зв'язуються із p53 та pRb та сприяють їх деградації, ініціюють множинні пошкодження хромосомної ДНК в інфікованій клітині, що завершує процес її неопластичного переродження [45-50].

Ініціюючим фактором диспластичних уражень епітелію ШМ є інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ. Послідовне надбання мутацій геномом інфікованого ВПЛ епітеліоциту реалізується в порушеннях реплікації РНК, нестабільності певних ланцюгів ДНК, порушеннях ендогенного метаболізму. Однак, лише у незначній частині жінок на тлі інфікування ВПЛ розвивається неопластичний процес шийки матки [22, 25, 51, 52].

Присутність та експресія ВПЛ в організмі є недостатнім чинником для канцерогенезу. Вірогідно, в доповнення до вірусної експресії генів-ініціаторів цервікальної неоплазії, існують інші кофактори, котрі мають вагомий вплив на розвиток пухлинної прогресії епітелію шийки матки [22, 51, 52-56]. Окиснювальний стрес є цікавим та маловивченим «кандидатом» у фактори, що сприяють активації неопластичного потенціалу ВПЛ-інфекції. Встановлено, що вірус-індукований мутагенез реалізується через експресію білка ранньої проліферації ВПЛ E6, котрий активує гіперпродукцію активних форм кисню, що призводить до ураження ДНК клітин плоского епітелію шийки матки [56].

Доброякісні гіперпроліферативні захворювання жіночої репродуктивної системи займають провідне місце у структурі загальної гінекологічної захворюваності. Частота поєднаної патології, а саме – ЛМ та ГЕ сягає 35-40 % випадків [57-62].

ЛМ є поширеною пухлиною жіночих статевих органів. В структурі гінекологічної захворюваності ЛМ посідає друге місце після запальних процесів матки та її придатків. Причини виникнення ЛМ досі є предметом дискусій. На думку багатьох авторів в основі розвитку захворювання лежить сумарний вплив різних факторів [57, 58, 63].

До факторів, що сприяють виникненню ЛМ відносять: пізнє менархе, високу частоту медичних абортів, тривалу антибіотикотерапію, патологічні зміни імунного статусу організму. Одним із тригерних факторів у виникненні ЛМ вважаються запальні захворювання статевих органів (бактеріального та вірусного походження) [58, 63-65].

Молекулярно-генетичні дослідження свідчать, що в процесі росту ЛМ беруть участь понад 100 генів. Згідно сучасних наукових уявлень, ЛМ має моноклональне походження і прогресує як генетично аномальний клон клітин, які в результаті мутацій набули властивості нерегульованого поділу та росту [59, 63, 65].

ЛМ – це гормонозалежна пухлина, доказом чого є верифікована наявність в пухлині рецепторів до статевих гормонів. Про це свідчить поява ЛМ в репродуктивному віці, регрес пухлини після менопаузи та у певної категорії жінок в постменопаузі. Статеві стероїдні гормони, а саме – надмірний естрогенний вплив у поєднанні з недостатнім прогестероновим, відіграють одну із ключових позицій порушення процесів клітинної проліферації [63, 64, 66, 67].

Поряд з цим, результати досліджень останніх років свідчать про важливу роль прогестерону (П) в патогенезі ЛМ. Зокрема, спостерігається прискорений ріст ЛМ в лютеїнову фазу менструального циклу (МЦ), а також збільшення експресії Ki-67 (маркера клітинної проліферації) в міометрії у цю

ж фазу. Відтак, шлях стимуляції міоцита до патологічного росту та поділу пролягає через гормонозалежні канали [66, 68-74].

До основних механізмів активації сигнальних шляхів, що стимулюють лейоміоцит до патологічного поділу та росту залучені цитокіни, які регулюють процеси проліферації, росту клітин та апоптозу – інтерферон-альфа, деякі інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини альфа та ін. [67, 69, 75].

Інший шлях стимуляції проліферації тісно пов'язаний з факторами росту, що стимулюють утворення судин, необхідних для росту пухлини, зумовленого дисбалансом між проліферацією і апоптозом [75-80].

ГЕ – гінекологічне захворювання, яке не тільки порушує якість життя, але й репродуктивне здоров'я жінок. На ГЕ страждають близько 35 % жінок репродуктивного віку та 50-75 % безплідних жінок. Ендометріоз тіла матки (ЕМ) – розглядають як окреме захворювання, яке суттєво відрізняється від зовнішнього ендометріозу за епідеміологією, клінічною картиною та патогенезом. Частота ЕМ у структурі ГЕ сягає 70-75 % [61, 62, 81, 82].

Враховуючи наявність множинних етіологічних причин захворювання багато патогенетичних аспектів патогенезу ГЕ остаточно не з'ясовані. Більшість дослідників розглядають ЕМ, як гормонозалежний процес, виникнення якого зумовлено порушеннями функціонування різних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи залежно від ступеня тяжкості ураження. Згідно з однією з найбільш поширених теорій, генітальний ендометріоз виникає при атиповому розташуванні функціонально зміненого та схильного до патологічної проліферації ендометрія. Також значну роль у виникненні та прогресуванні патологічного процесу надають дисфункції імунної системи [61, 62, 83-86].

Гіперпроліферативний синдром включає поєднання декількох гормонально-залежних уражень органів-мішеней. Так, частота поєднання ЛМ та ЕМ складає 25-35 %, поєднання лейоміоми матки та гіперплазії ендометрія – 30-76 %, патології яєчників та гіперплазії ендометрія – 30-37 %, патології молочних залоз та лейоміоми матки – 76-87 % [87-89].

Доведена роль естрогенів у розвитку гіперпроліферативного синдрому ОМТ. Естрадіол, один з найбільш активних жіночих статевих гормонів, володіє високою спорідненістю до РЕ і, взаємодіючи з ними, суттєво впливає на метаболічну і проліферативну активність клітин. Ферментативна система цитохромів Р-450 забезпечує конверсію естрадіолу в два основних метаболіти: 16 α -гідроксиестрон (16 α -ОН) та 2-гідроксиестрон (2-ОН) [87, 88, 90].

Доведено, що визначальним фактором, який стимулює клітини естрогензалежних органів до патологічної проліферації, є не абсолютний або відносний рівень естрогенів, а порушення балансу його метаболітів, що мають різну здатність до активації клітинного поділу. Метаболіт естрадіолу 16 α -гідроксиестрон, взаємодіючи з специфічними естрогеновими рецепторами клітин-мішеней, індукує внутрішньоклітинні регуляторні сигнали, що активують експресію естроген-респонсивних генів, більша частина яких прямо або опосередковано контролює клітинну проліферацію. Транскрипційна активація рецепторів стероїдних гормонів стимулює серію молекулярних перетворень, які безпосередньо впливають на естроген-прогестеронову відповідь елементів, що знаходяться у різних генах-мішенях [88, 90, 91].

Для розуміння патогенетичних аспектів розвитку диспластичних процесів епітелію ШМ та ГЗТМ необхідним є вивчення експресії РЕ і РП не тільки в ендо- та міометрії, а й в екзоцервіксі. Відповідно до сучасних уявлень, стероїдні гормони яєчників безпосередньо не впливають на злоякісну трансформацію клітин епітелію ШМ. Однак, вони виступають у ролі промоторів активації патологічного гіперпроліферативного процесу. За певних умов стероїдні гормони є кофакторами активації неопластичного потенціалу ВПЛ, що зрештою призводить до патологічної клітинної трансформації. Встановлено, що активна експресія білків високоонкогенних штамів ВПЛ асоціюється з утворенням агресивного метаболіту 16 α -ОН в інфікованих естроген-чутливих зонах клітин епітелію шийки матки [92-98].

Поряд з абсолютною або відотною гіперестрогенією важливу роль у виникненні доброякісних проліферативних захворювань відіграють процеси гормононезалежної клітинної проліферації, апоптозу, неоангіогенезу, інвазії та хронічного запалення [24, 27, 28, 40-47].

У теперішній час не викликає сумнівів поліетіологічність гіперпроліферативних захворювань ОМТ [99-108], однак, поряд з традиційною дисгормональною концепцією розвитку даних патологій в наукових публікаціях все частіше обговорюють значення оксидантного стресу (ОС) [109, 110].

Значне місце в патогенезі багатьох патологічних процесів, зокрема гіперпластичних та неопластичних відіграє антиоксидантна система, котра регулює процеси перикисного окиснення ліпідів та білків. Окиснювальний стрес призводить до збільшення продукції активних форм кисню (АФК) і як наслідок – окиснювальної модифікації білків (ОМБ): їх агрегації та фрагментації, що супроводжується незворотними змінами фізико-хімічних та біологічних властивостей білкової молекули. Вважають, що взаємодія активних форм кисню з ДНК лежить в основі мутагенного, канцерогенного та тератогенного процесів [109, 111].

Дія АФК спрямована на 3 типи клітинних мішеней: білки, нуклеїнові кислоти та ліпіди. Необхідно відмітити, що у випадку розвитку ОС не буває ізольованого ураження білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, оскільки в біомембранах клітин між ними існує тісна структурно-функціональна взаємодія [51, 109, 111-117].

Розвиток патології хоріона, ендометрія та шийки матки в даний час пов'язують з наслідками окиснювального ураження ліпідів та білків клітин (їх агрегації, фрагментації), що супроводжується незворотними структурними змінами тканин. В результаті виникають порушення активних центрів ферментів і зміни їх антигенних властивостей. Одним із ранніх маркерів вільнорадикального ураження тканин органів репродуктивної системи при

формуванні гіперпроліферативної патології є поява в структурі білкової молекули карбонільних груп [111-117].

Одним з кофакторів активації окиснювального стресу, асоційованого з канцерогенезом, є хронічний запальний процес. Існує гіпотеза, що інфекційний агент викликає запальну реакцію різного ступеня вираженості, накопичення токсичних речовин і розвитку ОС, збільшення продукції активних форм кисню, а в подальшому – зміну рецепторного апарату ураженого органу. Збільшення вмісту АФК в клітині супроводжується відносним зниженням рівнів головних ферментативних та неферментативних компонентів антиоксидантного захисту, що призводить до патологічних змін та загибелі клітини [51, 109, 111, 117].

Відтак, суттєву роль в процесах канцерогенезу відіграє вільно-радикальне окиснення білків, яке з позицій сучасної науки, розглядається як універсальний механізм гіперпроліферації та пухлинної трансформації шляхом ураження ДНК, зростання числа мутацій, зміни фізико-хімічних властивостей клітинних мембран [114, 116, 117]. Представляє інтерес вивчення закономірностей змін окиснювальної модифікації білків у хворих з диспластичними змінами епітелію шийки матки на тлі інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ в залежності від гістологічної структури патології.

1.2 Діагностика дисплазій епітелію шийки матки та гіперпроліферативних захворювань тіла матки

До основних завдань практичної гінекології відносяться питання ретельного відбору хворих з підвищеним ризиком виникнення цервікального раку і постійного контролю за здоров'ям цих пацієнток. Скринінг РШМ – це популяційний комплекс організаційних і медичних заходів, спрямованих на раннє виявлення передпухлинних і пухлинних захворювань шийки матки та на зниження смертності цієї групи жінок. Організований скринінг РШМ

формується на державному рівні і ефективний тільки тоді, коли розроблена система спостереження і лікування хворих з ДЕШМ [2, 5, 6, 12].

Раннє виявлення РШМ залишається складною та остаточно не вирішеною проблемою. За оцінкою експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) програма скринінгу патології ШМ (ПАП тест), за допомогою якої можна знизити захворюваність та смертність обумовлену РШМ, впроваджується недостатньо. За рекомендаціями експертів жінки з підтвердженою ВПЛ-інфекцією повинні щорічно проходити комплексне гінекологічне обстеження, з проведенням цитологічного і кольпоскопічного досліджень [2, 6, 118-120].

Цитологічне дослідження ЕШМ є основою скринінгу РШМ, оскільки дає змогу інформативно виявити мінімальні патологічні ураження. Цитологічне дослідження ЕШМ дозволяє діагностувати не лише дисплазію епітелію ШМ, але й уточнити ступінь патологічних відхилень, що надзвичайно важливо у визначенні подальших методів обстеження, лікування та прогнозу [121-124].

Для цитологічної оцінки патологічних процесів плоского багатошарового епітелію шийки матки застосовують термін SIL (Squamous Intraepithelial Lesion – сквамозні інтраепітеліальні ураження). Ступінь дисплазії цитологічно визначають, враховуючи сукупність таких основних ознак, як ступінь дозрівання епітеліальних клітин, порушення диференціювання, наявність атипії, підвищення мітотичної активності, послаблення міжклітинних зв'язків [125].

Виділяють низький та високий ступінь ураження. Сквамозні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (low grade SIL – LSIL) є цитологічним проявом продуктивної вірусної інфекції. Характерними морфологічними ознаками LSIL (CIN I) є товщина ураження не більше 1/3 епітеліального пласта, формування перинуклеарної цитоплазматичної вакуолі, потовщення клітинної мембрани, анізоцитоз, каріопікноз, мультнуклеація [24, 125].

Сквамозні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (HSIL) характеризуються проліферацією незрілих клітин базального типу в межах більше 1/3 епітеліального пласта (CIN II, CIN III). При цьому виявляють значне збільшення/варіабельність розмірів ядра (анізонуклеоз), ядерний поліморфізм, втрату полярності клітин, велику кількість патологічних мітозів, дискератоз [125].

За наявності LSIL клітини здатні дозрівати до поверхневих, при помірній і важкій дисплазії епітелію ШМ (HSIL) ця здатність значно знижена. Диспластичні ураження характеризується збільшенням ядра, і, відповідно, ядерно-цитоплазматичного співвідношення на користь ядра, нерівномірною концентрацією хроматину, гіперхромією ядер, потовщенням ядерної мембрани. Ослаблення міжклітинних зв'язків найбільше виражено при важкій дисплазії [24, 125].

Для отримання інформативних результатів цитологічного дослідження необхідними є правильний збір матеріалу та фіксація мазка після нанесення клітинного субстрату на предметне скло (традиційна цитологія), а також наявність професійного цитолога, котрий керується єдиними стандартизованими класифікаціями та критеріями у постановці цитологічного діагнозу [126-130].

З метою підвищення ефективності діагностики широко застосовують метод рідинної цитології, чутливість якого коливається в межах 85-96 %. Метод дозволяє отримати тонкий репрезентативний моношаровий препарат з мінімальним вмістом крові, бактерій і нейтрофільних лейкоцитів, що дозволяє своєчасно виявити поодинокі клітини з ознаками непластичної трансформації [122, 129, 130].

До переваг рідинної цитології можна віднести: збереження всього зразка; волога фіксація у консервуючій рідині посилює чіткість клітинних структур і виключає появу артефактів під час висушування на повітрі; можливість отримання тонкошарового препарату та підготовки додаткових препаратів; зразок може бути використаний для проведення допоміжних

досліджень (наявність ВПЛ, визначення експресії маркерів проліферації p16, Ki-67, L1 тощо) [130, 132].

Важливим критерієм якісної інтерпретації мазків є наявність 8000-12000 клітин плоского епітелію для традиційної цитології або 5000 – для рідинної (за умови наявності не менше 10 клітин циліндричного та метapлазованого епітелію) [130, 13, 133].

Сучасними настановами з цитологічного скринінгу рекомендовано формулювати цитологічний висновок у відповідності до класифікації Bethesda (The Bethesda system, 2001 p.). Висновок цитологічного дослідження відповідно до класифікації Bethesda дозволяє стандартизувати формат результатів цитологічних заключень для можливості міжнародного обміну досвідом та розробки уніфікованої тактики ведення пацієнток з ДЕШМ [125, 134].

Саме «активний пошук» жінок з доклінічними формами хвороби розглядається на сьогодні одним з найефективніших методів вторинної профілактики РШМ. Показники активного виявлення передпухлинних та пухлинних захворювань ШМ залишаються низькими, що свідчить про необхідність вдосконалення існуючих заходів та розробки і впровадження нових скринінгових програм [118, 120, 124, 126, 128, 130].

Лабораторна діагностика папіломавірусної інфекції базується на використанні молекулярно-генетичних методів детекції фрагментів геному ВПЛ безпосередньо в цервікальних мазках або біоптатах тканини ШМ. Існують три основних категорії лабораторних методів визначення ДНК ВПЛ: неампліфікаційні, ампліфікаційні та сигнальні ампліфікаційні. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – широко поширена високоінформативна ампліфікаційна технологія визначення ДНК-мішені *in vitro*. Діагностична цінність ПЛР щодо ВПЛ у жінок з LSIL становить 70-78 %, у пацієнток з HSIL і внутрішньоепітеліальним раком – 83-89 % та 95-100 % хворих з інвазивними формами раку [135-141].

На сьогодні Digene Hybrid Capture II (сигнальний ампліфікаційний тест) є найбільш чутливим методом виявлення ВПЛ. Дане дослідження дозволяє визначити тип папіломавірусу і його належність до високоонкогенної чи низькоонкогенної груп, а також встановити клінічно значущі концентрації вірусу. Інформативна цінність комплексного застосування цитологічного дослідження та ВПЛ Digene-тесту в діагностиці CIN сягає 95 %. Метод гібридизації *in situ* – неампліфікаційна технологія виявлення вірусної ДНК чи РНК в досліджуваних клітинах. Активно ведуться роботи з розробки програм ранньої діагностики та профілактики передракової патології та раку шийки матки, які ґрунтуються на інформації про загальну інфікованість та поширеність певних генотипів вірусу папіломи в окремих регіонах [136, 137, 140, 141].

Відомо, що розвиток тяжких дисплазій є процесом тривалим і багатостадійним. Причому, персистуюча ПВІ з тривалою експресією онкобілків є необхідною умовою виникнення атипових змін епітелію шийки матки. Тривалість часу від моменту інфікування до розвитку неопластичних змін в ЕПШ може становити від 10 до 15 років. Додатково до цитологічного дослідження, ряд міжнародних організацій рекомендує застосовувати тести, які дозволяють встановити носійство вірусу, генотипувати окремі типи і визначати концентрацію ДНК ВПЛ в досліджуваному зразку [5, 16, 18, 25, 139].

Результати сучасних наукових досліджень демонструють взаємозв'язок між кількісним вірусним навантаженням та ризиком розвитку РШМ. При встановленні у пацієнтки незначної концентрації ДНК високоонкогенних штамів ВПЛ ймовірність виникнення у неї важких диспластичних змін мінімальна. Більш ймовірно, що протягом 1-1,5 років відбудеться спонтанна мимовільна елімінація інфекції [139-141].

Тривала присутність ВПЛ в епітелії ШМ з активною експресією онкогенів вірусу багаторазово збільшують ризик розвитку неопластичних змін. Жінки, у яких діагностовано високе вірусне навантаження, обумовлене

декількома типами ВПЛ на тлі хронічних запальних захворювань шийки матки, мають підвищений ризик розвитку тяжкої дисплазії епітелію ШМ та РШМ. Відтак, вірусне навантаження є додатковим параметром, який дозволяє з більшою точністю прогнозувати ймовірність розвитку неопластичних станів епітелію ШМ [140,141].

В практиці досить широко застосовують імуноцитохімічні тести, спрямовані на визначення активності ВПЛ та оцінку перспектив перебігу інфекції. Білок p16INK4a являє собою інгібітор циклінзалежних кіназ. За фізіологічних умов білок p16INK4a експресується на дуже низькому рівні. Надмірна експресія p16INK4a властива клітинам епітелію ШМ, які уражені ВПЛ. Тому саме цей маркер був запропонований як визначальний для ідентифікації диспластичних клітин та поліпшення діагностичної чутливості та специфічності цитологічних досліджень. Найбільшого поширення набуло парне використання інгібітора циклін-залежної кінази p16INK4a та маркера проліферації Ki-67 [142-148].

В процесі генерації вірусу геном ВПЛ утворює від 8 до 10 білкових продуктів, два з яких – L1 і L2 кодують структурні білки віріона. До 75 % випадків LSIL обумовлених ВПЛ інфікуванням регресують самостійно внаслідок розвитку клітинного імунітету обумовленого появою антитіл до основного капсидного білка L1. Імуногістохімічно підтверджена експресія капсидного білка L1 ВПЛ є прогностичним маркером регресії диспластичних змін сквамозного епітелію ШМ (LSIL) та вірогідної мимовільної елімінації ВПЛ, що виправдовує стратегію динамічного цитологічного та кольпоскопічного моніторингу стану шийки матки у даної категорії пацієнток. Негативна експресія білка L1 ВПЛ за наявності LSIL свідчить про високий ризик прогресування патологічного процесу [149, 150].

Кольпоскопія є інформативним методом діагностики патології ШМ, вульви та піхви. За допомогою кольпоскопії оцінюють стан епітелію ШМ, виявляють патологічні ділянки, диференціюють доброякісні зміни від підозрілих щодо малігнізації, вибирають найбільш змінену ділянку

екзоцервікса для прицільної біопсії. Діагностична цінність методу залежить від багатьох факторів, зокрема, від кваліфікації і досвіду лікаря, а також якості кольпоскопічного обладнання [151, 153]. Обсяг кольпоскопічного дослідження постійно збільшується, останнім часом рекомендовано додатково проводити вульво- та аноскопію [151, 153].

Кольпоскопічне дослідження має високу чутливість (88,4 %) та низьку специфічність (43,2 %). Найбільш специфічними кольпоскопічними ознаками дисплазії епітелію шийки матки є ацетобілий епітелій (91,7 %), йодопозитивна мозаїка і пунктуація (77,8 %), атипова зона трансформації (77,4 %). Проведення біопсії шийки матки є необхідним за наявності атипівних кольпоскопічних ознак. Вважають, що кольпоскопічно орієнтована біопсія підвищує точність діагностики цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) на 25 %. Цервікальний кюретаж з подальшим патогістологічним дослідженням біоптату проводиться за наявності незадовільної кольпоскопії та у всіх випадках HSIL [151-155].

У сучасних умовах з метою підвищення ефективності діагностики ДЕШМ широко використовується комплексний підхід, який включає цитологічне обстеження, кольпоскопію, детекцію ВПЛ та гістологічне дослідження тканини ШМ [153, 156, 157].

Морфологічну ідентифікацію цервікальних інтраепітеліальних неоплазій прийнято вважати золотим стандартом діагностики передракових уражень. Однак диференціальна діагностика ступеня диспластичних уражень епітелію ШМ все ще залишається предметом дискусії. Так, при оцінці відтворюваності діагнозів CIN серед патологів нерідко відзначаються розбіжності. Спостерігається гіпердіагностика CIN, в наслідок чого, зростає частота невиправданих хірургічних втручань на шийці матки. На сучасному етапі в практичній медицині великого значення набуває аналіз експресії імуногістохімічних маркерів клітинної проліферації з метою верифікації CIN та формування серед обстежених жінок груп ризику з прогресування диспластичних уражень епітелію ШМ [156-161].

Відомо, що кількість клітин, які експресують ядерний білок Ki-67, достовірно відображає проліферативну активність пухлини, а індекс проліферації один з важливих показників при верифікації клінічного прогнозу перебігу пухлинного процесу. За даними ряду авторів, ступінь експресії білка Ki-67 при CIN II, CIN III порівняно з CIN I, дискератозом і незмінним епітелієм ШМ збільшується по мірі зростання диспластичних змін епітелію та досягає значно вираженої експресії при цервікальній плоскоклітинній карциномі. У місцях плоскоклітинної метаплазії, атрофії, папіломах інтенсивність експресії Ki-67 низька [160, 161].

Надмірна експресія Ki-67 може служити індикатором ступеня вираженості гіперпроліферативного стану, однак вона не є специфічною для цервікальної дисплазії на тлі інфікування ВПЛ. Поєднане використання біомаркерів p16INK4a та Ki-67 при визначенні ступеня тяжкості ураження дозволяє компенсувати недоліки, які виникають при їх ізольованому застосуванні. Враховуючи вищевикладене, не викликає сумніву необхідність уточнення гістологічних критеріїв SIL із застосуванням сучасних імуногістохімічних досліджень [160, 161-163].

Для діагностики гіперпроліферативних уражень тіла матки застосовують широкий спектр інструментальних методів дослідження – ультразвукові, ендоскопічні, рентгенологічні, комп'ютерні (магнітно-резонансна та/або комп'ютерна томографія) [59, 164-171].

Інформативним методом дослідження при захворюваннях ОМТ у жінок є ультразвукове дослідження (УЗД), яке проводять трансабдомінальним та трансвагінальним доступами. Перевага останнього полягає у можливості чіткої візуалізації та деталізації структури шийки і тіла матки, оцінки стану ендометрія та придатків матки [167, 168].

Трансвагінальне ехографічне дослідження є ефективним у диференційній діагностиці ЕМ та ЛМ. Так, для дифузного ЕМ характерно: 1) дифузне потовщення міометрія, нерідко з асиметрією товщини передньої і задньої стінок матки (для ЛМ більш характерне ураження задньої стінки

матки); 2) підвищена ехогенність міометрію з наявністю дрібних кіст (ехонегативних утворень). Для вузлуватої форми ЕМ характерна гетерогенна ехоструктура міометрія без чітких меж між патологічними вогнищами та незміненими його ділянками [167].

Допплерівське сканування дозволяє визначити судинну мережу навколо вузлів ЛМ, тоді як у хворих з дифузною і вузлуватою формами А архітектоніка судинної мережі характерних ознак не має. Додаткову діагностичну інформацію про характер патологічних змін матки можна отримати під час оцінки кровотоку в маткових і яєчникових артеріях [172-174].

Ультразвукове дослідження дозволяє визначити розміри, об'єм, форму шийки матки, наявність її деформацій, рубцеві зміни, різні патологічні стани ендочервіксу. Типової ультразвукової семіотики за наявності диспластичних уражень епітелію шийки матки немає, спостерігається ехографічна картина цервіциту – потовщення ендочервіксу, підвищення його ехогенності, наявність обідка навколо ендочервіксу за рахунок зони набряку міометрія та розширення цервікального каналу. Вмістиме цервікального каналу може бути анехогенним/гіпоехогенним. За тривалого перебігу захворювання до патологічних змін втягуються підлягаючі до слизової цервікального каналу м'язові та сполучнотканинні елементи шийки матки; шийка матки збільшується в об'ємі за рахунок утворення дрібних кістозних утворень [167, 175, 176].

Результати ряду наукових досліджень свідчать про можливість візуалізації передраку і РШМ на доклінічному етапі. Описані ехографічні критерії інфільтрації шийки матки за наявності РШМ, зокрема наявність симптому «перлинного намиста» трактується як ранній ультразвуковий маркер малігнізації [176-179].

Відомо, що неопластичні процеси в залежності від гістологічної будови пухлини та патологічного неоангіогенезу можуть характеризуватись як гіпер-, так і гіповаскуляризацією. Комплексна ультразвукова діагностика з

використанням сучасних методик (кольорове та енергетичне доплерівське картування) дозволяє інформативно оцінити ступінь і характер васкуляризації патологічного вогнища, що значною мірою впливає на лікувальну тактику на всіх етапах лікування [178].

На сьогодні немає сумнівів в доцільності та інформативності гістероскопії для діагностики ЛМ (встановлення її локалізації, розмірів та можливості трансцервікальної міомектомії), а також для візуалізації вогнищ ендометріозу, гіперплазії ендометрія та поліповидних розростань в порожнині матки та ЦК [170, 171, 180-186].

1.3 Сучасні підходи до ведення жінок репродуктивного віку з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки

Питанням вибору тактики лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії присвячена велика кількість наукових праць [149, 150, 159, 150, 187-196].

У випадках наявності SIL асоційованих з вірусно-бактеріальним інфікуванням та з ППСШ можуть бути застосовані етіотропні препарати, спрямовані на модуляції імунних реакцій організму та пригнічення запальних змін ОМТ [189,190, 194, 197-200].

Інтерферони є основними факторами неспецифічного протівірусного захисту і медіаторами міжклітинної взаємодії. Індуктори інтерферонів мають ряд переваг у застосуванні: вони добре розчиняються в біологічних рідинах, мають високу біодоступність, поєднуються з іншими препаратами для лікування запальних захворювань, забезпечуючи при цьому ефект синергізму [190, 194, 197].

Особливістю препарату тилорон є модуляція імунної відповіді, а не її стимуляція. Тилорон відновлює порушене співвідношення CD4- і CD8-клітин, активує макрофаги та NK-клітини, підвищує неспецифічну

гуморальну імунну відповідь. Тривала підтримуюча терапевтична концентрація препарату в організмі запобігає інфікуванню та формує імунологічний бар'єр [199, 200].

Тактика хірургічного лікування SIL залежить від результатів клінічних, кольпоскопічних, морфологічних методів дослідження. Якщо за наявності LSIL (CIN I) існує можливість диспансерного спостереження, то при HSIL (CIN II, III) проводиться хірургічне лікування через високий ступінь ризику прогресування захворювання [187, 188, 201, 202].

Враховуючи особливості інфікування епітелію ШМ ВПЛ слід відзначити, що методи лікування, спрямовані на видалення лише поверхневого шару епітелію без санації клітин базального шару є неефективними і супроводжуються рецидивом захворювання. З хірургічних методів лікування безперечну перевагу надають методам конізації та ексцизії, оскільки вони дозволяють видалити патологічно змінені осередки епітелію шийки матки на контрольовану глибину, а головне – провести гістологічне дослідження всього видаленого зразка, тобто виконати розширену біопсію виключенням інвазивного раку [201, 202, 203-207].

Важливими аспектами профілактики рецидивів ДЕШМ на тлі інфікуванні ВПЛ є повноцінне видалення патологічно зміненого осередку, профілактика інтра/післяопераційної кровотечі, оптимізація репаративних процесів епітелію ШМ за рахунок відновлення мікроциркуляції та корекції дисметаболических процесів [205, 207-210].

Головними критеріями ефективності проведеного медикаментозного лікування гіперпроліферативних захворювань статевих органів є: усунення клінічних симптомів захворювання, нормалізація показників крові, мікробіоценозу статевих шляхів, відсутність рецидивів і відновлення генеративної функції у пацієнток репродуктивного віку, оптимізація співвідношення профілів ефективності, безпеки та переносимості, підвищення комплаєнсу. Для лікування гіперпроліферативних процесів тіла

матки (ЛМ та ЕМ) застосовують широкий спектр сучасних гормональних препаратів з різними механізмами дії [211-217].

Обґрунтованим є застосування препаратів прогестеронового ряду для лікування жінок з ЛМ та ЕМ. Хоча, при наявності підвищеної експресії РП у жінок з ЛМ та/або з ЕМ прогестеронові препарати можуть сприяти росту лейоміоматозних вузлів, що, звичайно, потребує подальших пошуків лікувальної тактики [212-217].

У якості терапії першої лінії ГЕ слід розглядати монотерапію одним з традиційних прогестинів, таких як медроксіпрогестерон, норетистерон, дієногест в режимах та дозуваннях, передбачених інструкцією для медичного застосування [218-221].

Прогестини безпосередньо впливають на ендометріюїдні осередки, викликаючи децидуалізацію клітин їх стромы та секреторну трансформацію епітеліальних клітин, що призводить до атрофії ендометріюїдних гетеротопій. Дієногест має потужну антипроліферативну дію, сфокусовану на ендометрій, а також антиангіогенний, протизапальний та імуномодельюючий ефект. До переваг цього прогестину відносять особливий механізм блокади овуляції, спрямований на апоптоз гранульозних клітин зростаючого фолікула, слабкий центральний ефект (інгібування рівня ФСГ і ЛГ) і помірне зниження продукції естрадіолу, рівень якого знаходиться в межах терапевтичного вікна, що дозволяє уникнути розвитку симптомів естрогенного дефіциту при збереженні вираженого антипроліферативного ефекту [221, 222].

Дія комбінованих оральних контрацептивів (КОК) полягає у пригніченні синтезу гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) внаслідок циклічної та, меншою мірою, базальної секреції ФСГ та ЛГ. Позитивний вплив КОК полягає у нормалізації МЦ, зниженні об'єму менструальної крововтрати, попередженні розвитку гіперпластичних процесів в ендометрії, усуненні синдрому передменструального напруження та явищ альгодисменореї [218, 222, 223].

Комбіновані оральні контрацептиви застосовуються для лікування больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом. Також практичними перевагами КОК є контрацептивний захист, безпечність тривалого застосування та контроль менструального циклу. Більш доцільним є застосування курсів безперервного прийому комбінованих оральних контрацептивів тривалістю 3-6 місяців [218, 222-224].

Існує припущення щодо потенційної стимуляції розвитку та прогресування ГЕ під впливом екзогенних естрогенів, так як відомо, що ендометріоз є естрогензалежним процесом. З іншого боку, сучасні комбіновані гормональні контрацептиви містять надто низькі дози етинілестрадіолу для того, щоб спричиняти активацію хвороби [218, 223, 224].

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом є ефективною в терапії клінічних проявів ендометріозу, так як зменшує дисменорею, гіперполіменорею, тяжку диспареунію та інтенсивність тазового болю [218, 225-227].

Антипрогестини – стероїдні сполуки, які пригнічують дію прогестерону на рівні рецепторів. Конкуренція препаратів з ендогенним гормоном на рівні клітин-мішеней викликає «неефективну» конформацію рецепторів і попереджує, таким чином, їх зв'язування з прогестероном [218, 228, 229].

В останні роки предметом активних наукових досліджень, в аспекті лікування ЛМ, стали селективні модулятори РП. Механізм дії цих препаратів остаточно не встановлений, але зменшення об'єму пухлини і пов'язаних із міомою клінічних проявів було продемонстровано в ряді клінічних досліджень [230-232].

Селективний модулятор РП уліпристалу ацетат (УА) впливає на рецептори прогестерону в міометрії, ендометрії, гіпофізі, пригнічує овуляцію без значущого впливу на рівень продукції естрогенів і глюкокортикоїдів. Пригнічуючи процеси проліферації і посилюючи апоптоз клітин лейоміоми

матки, УА не діє на навколишній міометрій. Взаємодія УА з рецепторами прогестерону в аденогіпофізі не впливає на продукцію пролактину і адренокортикотропного гормону, разом з тим пригнічує продукцію фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів. Наявні на сьогодні дані рандомізованих контрольованих досліджень дозволяють стверджувати, що уліпристалу ацетат є ефективним лікарським засобом для лікування міоми матки [66, 231].

Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону є аналогами гонадотропін-рилізінг-гормону гіпоталамусу. Механізм їх дії обумовлений конкуруванням з ендогенним ГнРГ за рецептори клітин гіпофізу, що секретують гонадотропіни. Препарати мають високу клінічну ефективність, однак вартість лікування і наявність побічних ефектів (приливи, остеопороз та інші) обмежують їхнє довгострокове використання [228, 233-235].

Відтак, фізіологічні основи збереження гомеостазу організму, в тому числі і захист від гіперпроліферативних та неопластичних захворювань, базуються на ефективному та багатогранному контролі множинних молекулярних та клітинних регуляторних процесів. Експресія ростових факторів, активізація процесів неоангіогенезу, пригнічення процесів апоптозу на тлі гормонального дисбалансу та запального процесу є універсальними механізмами розвитку гіперпроліферативної патології органів малого таза – процесів, котрі обумовлюють системне ураження репродуктивної системи жінки.

Базовим механізмом гіперпроліферації та неоплазії є накопичення генетичних змін. Поряд з цим, патологічні зміни біохімічного поліморфізму білків людини можуть бути обумовлені не тільки генетичними, а й епігенетичними чинниками. Патологічні зміни епітелію ШМ виникають як результат вірусного інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ (постсинтетична модифікація регулюючих проліферацію та апоптоз білків), дисбалансу про- та антиоксидантних систем; також одними з кофакторів розвитку неоплазій є наявність запального процесу та дисгормональних змін.

Важливим заходом з профілактики РШМ є своєчасна діагностика та адекватне лікування фонових доброякісних і передракових захворювань ШМ, а також корекція супутніх патологічних станів. Крім того, неправильна тактика ведення даного контингенту жінок може зумовити прогресування патологічного процесу, появу різних ускладнень, ятрогенних станів і суттєво знизити якість життя пацієнток.

Вибір тактики лікування ДЕШМ та ГЗТМ (ЛМ, ЕМ та їх поєднання) має ґрунтуватися на результатах клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень. Застосування консервативного чи хірургічного лікування, вибір препарату гормональної терапії залежить від віку пацієнтки, її бажання реалізувати репродуктивну функцію, наявності попередніх хірургічних втручань на ОМТ, супутньої екстрагенітальної патології.

Визначення підходів до ведення пацієнток з доброякісними гіперпроліферативними захворюваннями тіла та шийки матки займає важливе місце у дослідженнях останніх десятиліть. Тактика ведення пацієнток з цервікальною патологією стала більш ощадливою, але важливим є дотримання необхідності і достатності у застосуванні тих, чи інших методів лікування.

На сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо оптимального вибору консервативних та оперативних підходів у лікуванні ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Дискусійними залишаються питання безпечності застосування тривалої гормональної терапії у даного контингенту жінок.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дана дисертаційна робота виконана на клінічних базах ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» та Комунальної установи «Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер».

Участь у дослідженні була добровільною, обстежені жінки були проінформовані про конфіденційність отриманої в ході досліджень інформації. Всі пацієнтки дали письмову згоду на участь у дослідженні. Проведені дослідження схвалені Комітетом з біоетики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду патологію ШМ відносять до XIV класу хвороб сечостатевої системи (N 00-N 99), що і визначило критерії включення пацієнток у дослідження: N 87.0 – слабо виражена ДЕШМ, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN I); N 87.1 – помірна ДЕШМ (CIN II); N 87.2 – тяжка дисплазія шийки матки, не класифікована в інших рубриках; D25 – лейоміома матки; N 80.0 – ендометріоз матки; B97.7 – папіломавіруси.

Критерії виключення пацієнток з дослідження: C53 – злоякісне новоутворення шийки матки; D06 – карцинома in situ шийки матки; D26 – інші доброякісні новоутворення матки; D27 – доброякісне новоутворення яєчника; N 85 – інші незапальні ураження матки, за винятком шийки матки; N 86 – ерозія та ектропіон шийки матки; N 88 (N 88.2; N 88.3; N 88.4; N 88.8; N 88.9) – інші незапальні ураження шийки матки; N 89 – інші незапальні ураження вагіни.

Для вирішення поставлених завдань було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 150 жінок, з них – 90 пацієнток з дисплазією епітелію шийки матки (ДЕШМ) на тлі

гіперпроліферативних захворювань тіла матки (ГЗТМ): 1 група – 30 жінок з ДЕШМ та ЛМ; 2 група – 30 жінок з ДЕШМ та ЕМ; 3 група – 30 жінок з ДЕШМ на тлі 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 та ШМ.

Верифікацію діагнозів, обстеження та лікування пацієнток проводили відповідно до нормативних документів: Наказ МОЗ України від 02.04.2014 № 236: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки»; Наказ МОЗ України від 06.04.2016 № 319: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з геніальним ендометріозом»; Наказ МОЗ України від 15.12.2003 № 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" [218, 236, 237].

2.2. Методи дослідження

Загальноклінічні методи дослідження включали вивчення скарг, анамнезу хвороби, збір репродуктивного анамнезу (вік менархе, характер встановлення репродуктивної функції, стан генеративної функції за перебігом і результатом вагітностей); встановлення наявності гінекологічних та екстрагенітальних захворювань; загальне об'єктивне обстеження (гінекологічний огляд, бімануальне піхво-абдомінальне обстеження).

Особливості репродуктивного, гінекологічного і соматичного анамнезів, результати об'єктивного та гінекологічного статусу, клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження обстежених включали до розробленої карти спостережень.

Проведення мікробіологічного обстеження та облік результатів здійснювали згідно наказу № 234 МОЗ України від 10.05.2007 року.

Для висіву слизу використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, середовища Ендо, Сабуро, середовище MRS для лактобацил. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні поживні середовища, що дозволяло встановити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори.

Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до “Визначника бактерій Берджі”. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за їх культуральними та морфологічними ознаками.

Визначення кількості молочнокислих бактерій проводили через 24-48 годин інкубації при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. В мазках, які фарбували за Грамом, лактобацили мали вигляд грампозитивних паличок.

Для визначення стафілококів використовували жовточно-сольовий агар, на якому стафілококи виростали у вигляді жовтих або білих опуклих колоній. Для ідентифікації враховували пігментацію колоній та наявність лецитиназної активності. Колонії мікроскопіювали, пересівали на м'ясопептонний агар та ідентифікували за загальноприйнятими тестами з використанням класичних середовищ.

Для ідентифікації дріжджеподібних грибів застосовували середовище Сабуро. Чашки з посівами інкубували в термостаті при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом трьох днів, потім характерні за морфологією колонії – щільні, непрозорі, молочного кольору мікроскопіювали в 40 % розчині їдкого натрію.

Гарднерели діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків по Романовському з подальшим підрахунком “ключових” клітин, постановкою амінового тесту, визначенням рН.

Діагностику хламідіозу, уреаплазмозу та мікоплазмозу здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів «Хламіді-Скан», «Уреа-Скан» та «Міко-Скан» (Росія, Москва).

Постановку ПЛР виконували згідно з рекомендаціями виробника діагностичних наборів – фірми «Лаборатория ИЗОГЕН» (Росія).

З метою виявлення змін епітелію шийки матки проводили просту та розширену кольпоскопію з використанням 3 % розчину оцтової кислоти та 2 % розчину Люголя (кольпоскоп МК-300, Україна).

З метою оцінки результатів дослідження застосовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів [146], запропоновану на 14-му Всесвітньому конгресі IFCPC в липні 2011 року в Бразилії. Номенклатурним комітетом Міжнародної федерації по кольпоскопії і цервікальній патології, яка ключає наступні кольпоскопічні картини: 1) задовільна/незадовільна кольпоскопія (із зазначенням причини: запалення, кровотеча, рубцеві зміни тощо); 2) межа між багатошаровим плоским і циліндричним епітелієм: візуалізується повністю, частково, не візуалізується; 3) зона трансформації (тип I, II, III).

Згідно положень вищезгаданої класифікації до нормальних кольпоскопічних картин віднесено: • багатошаровий плоский епітелій: - зрілий, - атрофічний; • циліндричний епітелій, ектопія; • метапластичний епітелій: - наботові кісти; - відкриті залози (крипти); • децидуоз (при вагітності).

До аномальних кольпоскопічних картин віднесено: • ступінь I (слако виражене ураження) – тонкий ацетобілий епітелій з нерівними нечіткими краями (ніжна мозаїка, ніжна пунктуація); • ступінь II (виражене ураження) – щільний ацетобілий епітелій з чіткими контурами, ацетобілий обідок відритої залози (груба мозаїка, груба пунктуація, усередині ураження контури щільної ацетобілої зони).

Неспецифічні кольпоскопічні ознаки включають: • лейкоплакію (кератоз, гіперкератоз); • ерозію; • забарвлення розчином Люголя (проба Шиллера): йод позитивне/негативне. Окремо виділяють підозру на інвазію: атипіві судини.

До додаткових кольпоскопічних ознак відносять: «ламкі» судини; нерівну поверхню; екзофітне ураження; зони некрозу; виразки.

Інші кольпоскопічні картини включають: вроджену зону трансформації; стеноз; кондиломи; вроджені аномалії; поліпи; наслідки раніше проведеного лікування; запалення; ендометріоз.

Для вирішення поставлених завдань у дослідженні були використані наступні цитологічні, морфометричні та імуноцитохімічні методи:

1) загальноцитологічні – для отримання клітинного матеріалу щіточкою «Servico-Bruch» брали мазки з піхвової поверхні ШМ та з ЦК. Після забору матеріал наносили тонким шаром на скельце, висувували на повітрі, фіксували у суміші Нікіфорова протягом 10-20 хв., потім фарбували за Папаніколау. Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі «Olympus BH-2» (Японія). Оцінка стану епітелію шийки матки проводилась згідно з цитологічною класифікацією за Папаніколау.

Клітинний матеріал для рідинної цитології переносили зі цитощіточкою в рідке середовище накопичення (система CITOSCREEN), яке відправляли в лабораторію, де за допомогою спеціального обладнання готували тонкошарові цитологічні препарати. В результаті серії процедур (відокремлення клітинного матеріалу від щіточки, визначення щільності клітинної зависі, подальшого розведення у відповідності з групою щільності, центрифугування та автоматичного нанесення клітинної суспензії на скло) отримували препарати, в яких клітини розташовувалися рівномірним моношаром. Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі «Olympus BH-2» (Японія). Оцінка диспластичних процесів епітелію шийки матки проводилась згідно з цитологічною класифікацією Bethesda.

2) морфометричні: підрахунок клітин з дистрофічними змінами (жирова та гідропічна дистрофії) у перерахунку на 500 клітин; підрахунок клітин, які характеризують запальну інфільтрацію (нейтрофілів, лімфоцитів

та макрофагів) у перерахунку на 500 клітин; підрахунок клітин, які характеризують диспластичні зміни в епітелії під впливом бактеріальних та вірусних агентів (дискаріоз, паракератоз, койлоцитоз, дво- та багато ядерність, дезагрегація хроматину, тощо) у перерахунку на 500 клітин. Індекс проліферації (ІП) визначали за результатами імуноцитохімічного дослідження (відсоток клітин з позитивно забарвленими ядрами).

3) імуноцитохімічні:

а) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії антигену інгібітора кіназ CdK4,6-білка p16NK4a (CIN-тест для виявлення неопластичних змін в клітинах ЕШМ). Принцип методу полягав у виявленні експресії антигену p16 (INK4a/CDKN2a) за допомогою первинних і вторинних Kit моноклональних антитіл до антигену p16. Протокол реакції: фіксація мазків після заморожування (-20° С) в ЗФА, блокування ендогенної пероксидази 3% розчином пероксиду водню, промивання в фосфатному буфері рН 7,4 (PBS), блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1% BSA, промивання в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигену p16 (ДАКО, Данія) на одну годину. Промивання в PBS-буфері і нанесення вторинних антитіл на 30 хв. Промивання в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація на протязі 30 хв., промивання і нанесення АЕС-хромоген-розчину, інкубація від 5 до 20 хвилин, до появи червоно-коричневого забарвлення, з наступним дофарбовуванням гематоксиліном Майєра.

б) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії капсидного білка L1. Протокол реакції: фіксація мазків після заморожування (-20° С) в ЗФА, блокування ендогенної пероксидази 3% розчином пероксиду водню, промивання в PBS, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1% BSA, промивання в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигену білка L1 (Набор реактивів Cytoactiv ВПЛ L1 скрининговий, Cytoimmun (Німеччина)) на одну годину. Промивання в PBS-буфері і нанесення вторинних антитіл на 30 хв. Промивання в PBS-буфері,

нанесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація тривалістю 30 хв., промивання і нанесення АЕС–хромоген-розчину, інкубація від 5 до 20 хвилин, до появи червоно-коричневого забарвлення, з наступним дофарбовуванням гематоксиліном Майєра.

Для подальшого імуноцитохімічного дослідження скельця з клітинним матеріалом, після висушування на повітрі, поміщали у морозильну камеру (-20°C).

Інтерпритацію результатів імуноцитохімічного забарвлення проводили залежно від типу реакції. Розповсюдженість та інтенсивність імуноцитохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом в балах (від 0 до 3):

1) розповсюдженість реакції (в 8-ми полях зору): а) 0 – немає забарвлення, б) 1 – менше 10 % позитивно забарвлених клітин, в) 2 – більше 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин, г) 3 – гомогенне забарвлення більше 50 % клітин;

2) інтенсивність реакції: а) 0 балів – немає видимого забарвлення, б) 1 бал – слабе забарвлення, в) 2 бали – помірне забарвлення, г) 3 бали – виразне забарвлення.

Дослідження гормонального гомеостазу включало визначення концентрацій ЛГ, ФСГ, Пл, Е, П та Т. Вивчення концентрацій гормонів в сироватці крові проведено імуноферментним методом з використанням тест-системи ХЕМА (Росія). Вимірювання оптичної щільності проведено на фотометрі MSR –1000, при довжині хвилі 450 нм.

Всім обстеженим жінкам проводили ехографічне та доплерометричне обстеження органів малого таза на апараті MyLabSeven (Esaote, Італія) трансабдомінальним (4-8 Гц) та трансвагінальним датчиком з частотою сканування 4-9 Гц.

Лапароскопія та гістероскопія з біопсією ендометрія проводились за допомогою обладнання фірм Aescular та Karl Storz (Німеччина) за стандартною методикою.

Біопсія та хірургічне лікування патології ШМ проводились за стандартною методикою з використанням апарату височастотної електрохірургії «Надія» (Україна).

Для гістологічного дослідження були використані тканини, які отримані під час хірургічного втручання (біоптати ШМ та ендометрію). Загальногістологічний метод дослідження проводили за стандартною методикою. Відразу після забору біопсійний матеріал фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах та заливали у парафінові блоки, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізон.

Мікроскопічні дослідження здійснювали за допомогою світлооптичного мікроскопу «Axioskop 40» (Німеччина).

Відповідно до гістологічної оцінки за BOOЗ (1975) визначали ступінь диспластичних змін: CIN I – слабка дисплазія, клітини з диспластичними ознаками охоплюють не більше 1/3 товщини епітелію ШМ; CIN II – помірна дисплазія – ураження клітин розповсюджується до 2/3 епітелію ШМ; CIN III – тяжка дисплазія, клітини з наявністю диспластичних ознак займають більше 2/3 товщини епітелію ШМ; Ca in situ – неопластичні зміни клітин охоплюють всі шари епітелію, але не виходять за межі базальної мембрани.

Застосовані імуногістохімічні методи дослідження: непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії рецепторів до естрогенів; непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії рецепторів до прогестерону; непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії моноклональних антитіл (МКАТ) до Ki-67 (DAKO, Данія).

Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3 % розчином пероксиду водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1 % BSA, промивка в PBS-буфері, нанесення

первинних антитіл до антигену Ki-67 (DAKO, Данія) на одну годину. Промивання матеріалу в PBS-буфері і нанесення вторинних антитіл. Промивка в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація протягом 30 хв., промивка і нанесення АЕС – хромоген-розчину – інкубація від 5 до 20 хвилин, до появи коричневого забарвлення.

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах (від 0 до 3 балів):

а) розповсюдженість: 0 – немає забарвлення; 1 – менше 10 % позитивно забарвлених ядер клітин; 2 – більше 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених ядер клітин; 3 – гомогенне забарвлення більше 50 % ядер клітин;

б) інтенсивність реакції: 1) 0 – немає видимого забарвлення; 2) 1 – слабке забарвлення; 3) 2 – помірне забарвлення; 4) 3 – виразне забарвлення.

Імуногістохімічне визначення основних білків проводили за Мікель-Кальво. За кольором диференціювали білки, в яких переважали карбоксильні групи над аміногрупами білків (так звані "кислі" білки) - червона ділянка спектру (Red) від білків, в яких аміногрупи переважали над карбоксильними ("основні" білки) - синя (Blue) ділянка спектру. За методикою І.С. Давиденко (2003 р.) проведена оцінка інтенсивності вільнорадикальних процесів (ОМБ) у епітеліоцитах шийки матки. Оцінювали значення коефіцієнту R/B (червоний/синій) [111].

З метою верифікації та кількісної оцінки вільних аміногруп білків була використана нінгідриново-шиффовська реакція за А. Yasuma та Т. Ichikawa. Кількісною мірою визначення обмеженого протеолізу служила величина оптичної густини у відносних одиницях оптичної густини (від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість), яку вимірювали шляхом комп'ютерної мікроденситометрії [111, 117].

З метою оцінки ефективності розроблених нами комплексних лікувальних заходів було обстежено 90 жінок репродуктивного віку з дисплазією епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки: основна група (45 пацієнток) отримували розроблений нами лікувальний комплекс.

До групи порівняння було включено 45 жінок, які отримували загальноприйняте лікування у відповідності до нормативних документів МОЗ України.

Статистичну обробку даних виконували на персональному комп'ютері з використанням програм MedCalc 14.12.0 (MedCalc Software, 1993–2014) та MedStat. 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 $p < 0,05$.

2.3. Клінічна характеристика обстежених жінок

Для реалізації поставленої завдання було обстежено 150 жінок репродуктивного віку, з них – 90 пацієнток з дисплазією епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки: 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.

Згідно з результатами проведених досліджень групи обстежених були репрезентативними за віком. Середній вік пацієнток 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 (табл. 2.3.1)

Таблиця 2.3.1

Розподіл обстежених жінок за віком, абс.ч. (%)

Вік, роки	Значення показника за групами пацієнток, (n)				
	1 (n = 30)	2 (n = 30)	3 (n = 30)	4 (n = 30)	5 (n = 30)
20-25	6 (20,0)	7 (23,3)	4 (13,3)	5 (16,7)	6 (20,0)
26-30	7 (23,3)	6 (20,0)	8 (26,7)	8 (26,7)	6 (20,0)
31-35	9 (30,0)	8 (26,7)	8 (26,7)	10 (33,3)	10 (33,3)
36-40	8 (26,7)	9 (30,0)	10 (33,3)	7 (23,3)	8 (26,7)

Серед обстежених жінок за соціальним статусом переважали службовці – 51 (42,5 %) та робітниці – 45 (37,5 %) осіб відповідно, тоді як домогосподині зустрічались значно рідше – 24 (20,5 %) жінок.

Аналіз характеру праці показав вищу частку пацієнток з розумовим її характером в 2 та 3 групах обстежених – 43,3 % та 40,0 % випадків відповідно (табл. 2.3.2).

Таблиця 2.3.2

Розподіл обстежених жінок за характером праці, абс. ч. (%)

Характер праці	Значення показника за групами пацієнток, (n)				
	1 (n = 30)	2 (n = 30)	3 (n = 30)	4 (n = 30)	5 (n = 30)
розумовий	8 (26,7)	13 (43,3)	12 (40,0)	8 (26,7)	10 (33,3)
фізичний	12 (40,0)	6 (20,0)	11 (36,7)	10 (33,3)	6 (20,0)
змішаний	10 (33,3)	11 (36,7)	7 (23,3)	12 (40,0)	14 (46,7)

Фізичною працею займалися 40,0 % пацієнток 1 групи. Визначена висока частка змішаного характеру праці в 4 групі та групі контролю – 40,0 % та 46,5 % випадків відповідно.

При проведенні детального аналізу основних суб'єктивних скарг жінок встановлено, що найбільш часто пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) турбували патологічні білі та свербіж зовнішніх статевих органів –

43 (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 відсутність бажаної вагітності – 32 (35,6 %) випадки (табл. 2.3.3).

Таблиця 2.3.3

Скарги обстежених жінок, абс.ч. (%)

Показник проявів захворювання	Значення показника за групами пацієнток, (n)			
	1, n = 30	2, n = 30	3, n = 30	4, n = 30
Патологічні білі та свербіж зовнішніх статевих органів	9 (30,0)	12 (40,0)	13 (43,3)	8 (26,7)
Хронічний тазовий біль	3 (10,0)	7 (23,3)	14 (46,7)	2 (6,7)
Болючі менструації	11 (36,7)	14 (46,7)	23 (76,7)	5 (16,7)
Рясні менструації	13 (43,3)	17 (56,7)	19 (63,3)	-
Мажучі кров'яністі виділення до/після менструації	-	15 (50,0)	17 (56,7)	-
Безплідність:	8 (26,7)	11 (36,7)	13 (43,3)	4 (13,3)
- первинна	3 (10,0)	7 (23,3)	5 (16,7)	2 (6,7)
- вторинна	5 (16,7)	4 (7,5)	7 (23,3)	2 (6,7)
Болючі відчуття пов'язані зі статевим актом	7 (23,3)	11 (36,7)	13 (43,3)	-
Загальна втома/ слабкість	11 (36,7)	14 (46,7)	19 (63,3)	7 (23,3)

Скарги на патологічні виділення із СШ відзначено у всіх жінок основних груп, проте найбільший відсоток цих скарг зафіксовано у пацієнток 3 та 2 груп – 13 (43,3 %) та 12 (40,0 %) випадків відповідно.

Подібну тенденцію у співвідношенні симптомів спостерігали і що до решти суб'єктивних проявів захворювання – болючих, рясних менструацій, хронічного тазового болю, болючих відчуттів пов'язаних зі статевим актом, до або післяменструальних мажучих кров'янистих виділень, які найчастіше зустрічались у обстежених 3 групи – ДЕШМ на тлі ЛМ в поєднанні з ЕМ.

Безплідність найбільш часто зустрічалась серед пацієнток 3, 2 та 1 груп – 13 (43,3 %), 11 (36,7 %) та 8 (26,7) осіб, відповідно, тоді як у жінок з ДЕШМ без патології матки (4 група) – лише у 4 (13,3 %) випадках.

Вік менархе обстежених пацієнток коливався від 10 до 17 років і в середньому становив $14,1 \pm 3,0$ років (табл. 2.3.4).

Таблиця 2.3.4

Розподіл жінок за віком менархе, абс.ч. (%)

Група хворих	n	Розподіл жінок за віком менархе, (роки)			
		10-11	12-13	14-15	16-17
1	30	2 (6,7)	21 (70,0)	7 (23,3)	-
2	30	2 (6,7)	19 (63,3)	8 (26,7)	1 (3,3)
3	30	2 (6,7)	14 (46,7)	12 (40,0)	2 (6,7)
4	30	3 (10,0)	20 (68,0)	7 (23,3)	-
5	30	10 (33,3)	20 (66,7)	-	-

Середня тривалість МЦ обстежених жінок склала $30,4 \pm 2,1$ днів, середня тривалість менструальної кровотечі – $8,4 \pm 1,8$ днів.

У обстежених пацієнток виявлено різноманітні порушення МЦ: нерегулярний МЦ – 15 (16,7 %), гіперполіменорея – 49 (54,4 %), дисменорея – 48 (53,3 %), перименструальні мажучі виділення – 32 (35,6 %), аномальні маткові кровотечі – 9 (10,0 %). Найбільший відсоток порушень МЦ встановлено у пацієнток з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ (3 група) та у жінок з ДЕШМ на тлі ЕМ (2 група), (табл. 2.3.5).

Аномальні маткові кровотечі спостерігались у 4 (13,3) обстежених 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ) та 3 (10,0 %) 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ).

Таблиця 2.3.5

Характеристика менструальної функції обстежених жінок, абс.ч. (%)

Характеристика	Значення показника за групами пацієнток			
	1 (n = 30)	2 (n = 30)	3 (n = 30)	4 (n = 30)
Тривалість циклу, дні	31,5±1,6	30,3±1,0	31,8±1,2	28,0±1,2
Тривалість менструації, дні	8,1±1,5	8,2±1,8	8,6±1,6	5,2±1,2
Регулярний Менструальний цикл	28 (93,3)	25 (83,3)	22 (73,3)	30 (100,0)
Дисменорея	11 (36,7)	14 (46,7)	23 (76,7)	5(16,7)
Гіперполіменорея	13 (43,3)	17 (56,7)	19 (63,3)	-
АМК	3 (10,0)	2 (6,7)	4 (13,3)	-
Овуляторні кров'яністі виділення	1 (3,3)	6 (20,0)	7 (23,3)	-
Перименструальні мажучі виділення	-	15 (50,0)	17 (56,7)	-

Одним з вагомих факторів, котрий призводить до виникнення патології шийки та тіла матки є особливості сексуальної поведінки. Встановлено, що частота ПВІ прямо пропорційна кількості статевих партнерів: при наявності 1 статевго партнера ВПЛ виявлено у 17-21 % жінок 18-20 років, а при наявності 5 статевих партнерів та більше – у 69-83 % жінок. Заслуговує на увагу той факт, що РШМ практично ніколи не виникає у незайманих жінок [5, 8, 19, 28, 37, 55].

Ранній статевий дебют відмітили 38 (42,2 %) пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Серед даного контингенту обстежених 26 (28,9 %) жінок не мали постійного статевго партнера.

Бар'єрну контрацепцію застосовували 22 (24,4 %) жінки, гормональну – 18 (20,0 %), внутрішньоматкову – 10 (11,1 %), метод контролю базальної температури – 13 (14,4 %) пацієнток. Решта (30,0 %) обстежених не застерігалась від вагітності.

Аналіз гінекологічної патології в анамнезі у пацієнток із ДЕШМ на тлі ГЗТМ виявив високу частоту хронічних запальних захворювань органів малого таза. Структура гінекологічних захворювань у обстежених пацієнток основних (1-4) груп наведена у таблиці 2.3.6.

Таблиця 2.3.6

Гінекологічні захворювання у обстежених жінок, абс.ч. (%)

Захворювання	Значення показника за групами пацієнток			
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=30)
Вагініт	14 (46,7)	12 (40,0)	13 (32,5)	15 (50,0)
Хронічна запальна хвороба матки	10 (33,3)	12 (40,0)	15 (50,0)	-
Хронічний сальпінгоофорит	8 (26,7)	11 (36,7)	20 (66,7)	21 (70,0)
Доброякісна патологія шийки матки в анамнезі	4 (13,3)	6 (20,0)	11 (36,7)	10 (33,3)

Наявність доброякісної патології шийки матки запального генезу в анамнезі встановлено у 11 (36,7 %) пацієнток з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ (3 група), у 10 (33,3 %) жінок з ДЕШМ (4 група), у 6 (20,0) обстежених з ДЕШМ на тлі ЕМ та у 4 (13,3) хворих з ДЕШМ на тлі ЛМ (1 група).

У пацієнток основних (1-3) груп встановлено наявність в анамнезі вагініту – 39 (43,3 %) випадків, хронічних запальних захворювань матки та придатків – у 37 (41,1 %) хворих та у 39 (43,3 %) обстежених відповідно, з приводу чого їм неодноразово проводилась антибактеріальна та противірусна терапія.

Однак, слід зазначити, що одночасно були обстежені та проліковані лише третина статевих партнерів пацієнок 1-4 груп, що, ймовірно призвело до реінфікування та розвитку резистентності вірусно-бактеріальної мікрофлори СШ у обстежених жінок. Цими фактами можна пояснити тривалість та неефективність подальшого лікування переважної більшості пацієнок.

Лікування гормональними препаратами (комбіновані оральні контрацептиви, гестагени) отримували 6 (20,0 %) пацієнок 1 групи, 11 (36,7 %) обстежених 2 групи та 12 (40,0 %) пацієнок 3 групи. Тривалість гормонального лікування склала від 3 до 6 місяців. Санаторно-курортне лікування отримували 14 (46,7 %) жінок 4 групи.

За результатами детального аналізу відмічено обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез у 59 (65,6 %) жінок основних (1-3) груп. Наявність в анамнезі артифіційних абортів встановлено у 37 (41,1 %) обстежених, вагітностей, що не розвивались – у 13 (14,4 %), мимовільних викиднів – у 15 (16,7 %), оперативних втручань з приводу пухлиноподібних уражень яєчників та апендектомій – у 7 (7,8 %) та у 8 (8,9 %) пацієнок відповідно.

В анамнезі жінок з ДЕШМ (4 група) встановлено наявність артифіційних абортів у 9 (30,0 %) обстежених, вагітностей, що не розвивались – у 3 (10,0 %) випадках, оперативних втручань з приводу позаматкових вагітностей та апендектомій – у 3 (10,0 %) та у 6 (20,0 %) пацієнок, відповідно.

Під час збору анамнезу звертали увагу на наявність шкідливих звичок у обстежених жінок. На зловживання палінням тютюну (10 та більше цигарок на день) вказали 4 (13,3 %) пацієнтки 1 групи, 8 (26,7 %) жінок 2 групи, 7 (23,3 %) обстежених 3 групи та 11 (36,7 %) хворих 4 групи.

За результатами проведеного аналізу структури та частоти дитячих інфекційних захворювань у обстежених жінок в анамнезі встановлено: на вітряну віспу, кір та паротит хворіли 17 (18,9 %) 10 (11,1 %) та 7 (7,8 %) обстежених з ДЕШМ та ГЗТМ (1-3 групи) та відповідно – 5 (16,6 %), 3 (10,0 %) та 4 (13,3 %) пацієнок з ДЕШМ (4 група).

Заслужував на увагу аналіз частоти та структури екстрагенітальної патології у обстежених жінок (таблиця 2.3.7).

Таблиця 2.3.7

Частота та структура екстрагенітальної патології у обстежених жінок, абс.ч. (%)

Захворювання	Значення показника за групами пацієнток				
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=30)	5 (n=30)
1	2	3	4	5	6
Хронічна інфекція носоглотки	11 (36,7)	13 (43,3)	15 (50,0)	7 (23,3)	3 (10,0)
Запальні захворювання дихальної системи	2 (6,7)	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (6,7)	1 (3,3)
Патологія сечовидільної системи	9 (30,0)	12 (40,0)	14 (46,7)	5 (16,7)	2 (6,7)
Холецистит	15 (50,0)	13 (43,3)	17 (56,7)	6 (20,0)	4 (13,3)
Гастродуоденіт	2 (6,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	2 (6,7)	2 (6,7)
Хронічний коліт	2 (6,7)	4 (13,3)	7 (23,3)	1 (3,3)	-
Жовчокам'яна хвороба	2 (6,7)	1 (3,3)	4 (13,3)	1 (3,3)	-
Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи	18 (60,0)	13 (43,3)	23 (76,7)	5 (16,7)	5 (16,7)
Гіпертонічна хвороба	1 (3,3)	3 (10,0)	5 (16,7)	1 (3,3)	-

продовження табд. 2.3.7.

1	2	3	4	5	6
Варикозна хвороба	4 (13,3)	7 (23,3)	9 (30,0)	2 (6,7)	-
Ожиріння	1 (3,3)	-	2 (6,7)	1 (3,3)	-

У обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено наявність наступної екстрагенітальної патології: хронічна інфекція носоглотки – 39 (43,3 %) жінок, патологія сечовидільної системи – 35 (38,9 %), соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи – 59 (60,0 %) та захворювання шлунково-кишкового тракту, в структурі яких переважали хронічний холецистит та коліт – 45 (50,0 %) та 13 (14,4 %) випадків відповідно. Найбільш часто різноманітна екстрагенітальна патологія зустрічалась у жінок з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ (3 група).

З метою визначення ролі генетичної детермінанти у обстежених жінок вивчався їх спадковий анамнез. Так, в першій лінії родичів пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ було встановлено високу частоту доброякісних (48,3 %) та злоякісних пухлин тіла матки, молочних залоз, шлунково-кишкового тракту (19,2 %).

За результатами первинного огляду встановлено, що загальний стан всіх обстежених жінок був задовільним. Гінекологічний огляд виявив гіперемію слизової оболонки піхви та дефекти епітелію ШМ у всіх пацієнток досліджуваних (1-4) груп. За результати бімануального дослідження збільшення розмірів тіла матки до 8 тижнів вагітності, її неоднорідність та бугристість діагностовано у 73 (81,1 %) жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ, у решти обстежених пацієнток цих груп розміри матки не перевищували нормативні показники.

Тяжистість в ділянці придатків матки була встановлена у 61 (66,7 %) пацієнтки з ДЕШМ та ГЗТМ (1-3 групи) і у 20 (66,7 %) жінок з ДЕШМ (4 група). Ознаки спайкового процесу органів малого таза спостерігалися у

57 (63,3 %) обстежених основних (1-3) груп та у 21 (70,0 %) жінки групи порівняння.

Таким чином, на підставі проведених досліджень виявлено особливості клінічного перебігу ДЗШМ на тлі ГЗТМ. Встановлено, що у даного контингенту пацієнток домінуючими клінічними проявами захворювання були: патологічні білі, рясні та болючі менструації, хронічний тазовий біль, болючі відчуття пов'язані зі статевим актом, мажучі кров'янисті виділення до або після менструації, безплідність. Під час оцінки скарг обстежених жінок репродуктивного віку не зареєстровано специфічних симптомів, характерних для ДЕШМ. Наявні скарги та симптоми, як правило, були зумовлені супутньою патологією ОМТ.

За результатами ретроспективного аналізу до вагомих факторів ризику папіломавірусного інфікування СШ жінок з ДЕШМ слід віднести ранній статевий дебют, наявність двох та більше статевих партнерів, нехтування засобами бар'єрної контрацепції.

Дані сучасних наукових досліджень переконливо свідчать про те, що у більшості жінок інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику виникає його самоелімінація. Доведено існування додаткових факторів (кофакторів), котрі сприяють не тільки персистенції ВПЛ в організмі людини, а й реалізації його онкогенного потенціалу [29, 52, 53].

До таких кофакторів відносять: паління, тривале застосування оральних контрацептивів, наявність ІПСШ, травматизація ШМ внаслідок пологів та артифіційних абортів, наявність хронічних вогнищ інфекції, дисгормональні розлади, імунodefіцит та тривалі стреси [11, 25, 37, 54].

За результатами дослідження у обстежених жінок репродуктивного віку з дисплазією епітелію шийки матки на тлі гіперполіферативних захворювань тіла матки підтверджено наявність хронічних запальних захворювань геніталій, інфекцій, що передаються статевим шляхом, травматичних ушкоджень ШМ, артифіційних абортів, дисгормональних розладів, обтяженого спадкового анамнезу – високу частоту у першій лінії

родичів доброякісних та злоякісних пухлин тіла матки, молочних залоз, шлунково-кишкового тракту.

Відтак, візуальний огляд ШМ є обов'язковим щодо первинної оцінки її стану. Дані об'єктивного гінекологічного обстеження вказують на наявність гіперпроліферативних захворювань тіла матки, хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів, спайкового процесу органів малого таза у обстежених пацієнток.

Однак результати цих досліджень є малоінформативними для визначення стану ЕШМ, оцінки ступеня та глибини його ушкодження. Все це стало підґрунтям до проведення подальших досліджень.

РОЗДІЛ 3

ЦИТОЛОГІЧНІ ТА КОЛЬПОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДИСПЛАЗІЯМИ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ

Проведено аналіз результатів цитологічного (ПАП тест та рідинна цитологія) обстеження 150 жінок, з них – 90 пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ: 1 група – 30 жінок на тлі ДЕШМ та ЛМ; 2 група – 30 жінок з ДЕШМ на тлі ЕМ; 3 група – 30 жінок з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ, 4 група (порівняння) – 30 жінок з ДЕШМ без патології тіла матки.

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 (рисунок 3.1)

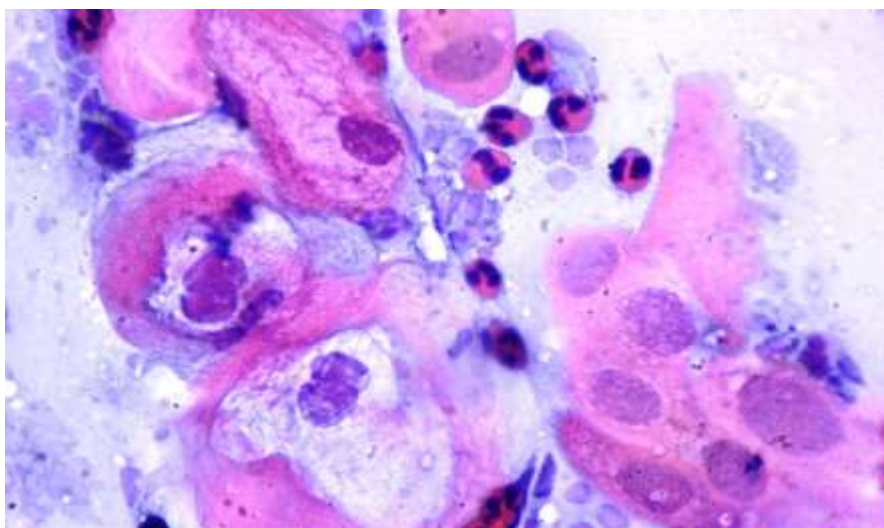


Рис. 3.1 Цитологічний мазок пацієнтки П. 32 років (амб. картка № 97, 2 група). Койлоцити на фоні запальної інфільтрації (LSIL). Забарвлення за Папаніколау. Мікрофотографія. Об.40, ок.10.

Запальний тип мазка був виявлений у 82,2 % обстежених жінок основних (1-3) груп та у 80,0 % пацієнток 4 групи. На тлі еозинофільних та нейтрофільних лейкоцитів, фагоцитарних нейтрофілів, лімфоцитів, плазматичних клітин, гістіоцитів, макрофагів та значної кількості мікрофлори візуалізувались клітини плоского ШМ із незначним дискаріозом, збереженням округлої форми та рівних контурів хроматину ядер. Визначались поодинокі епітеліальні клітини уражені ВПЛ зі світлою зоною навколо ядра «перинуклеарним гало».

Застосування ПАП тесту методом рідинної цитології значно полегшило діагностику патологічних станів епітелію шийки матки оскільки досліджували цитологічні препарати з відсутністю клітин запальної інфільтрації, слизу та бактеріальної мікрофлори.

Результати цитологічного обстеження методом рідинної цитології представлені у табл. 3.1

Таблиця 3.1

Результати цитологічного обстеження жінок, абс. ч. (%)

Тип мазка	Група жінок				
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=30)	Всього (n=120)
LSIL	20 (66,7)	19 (63,3)	22 (73,3)	20 (66,7)	81 (67,5)
HSIL	10 (33,3)	11 (36,6)	8 (26,7)	10 (33,3)	39 (23,5)

Ступінь вираженості інтраепітеліальних плоскоклітинних уражень визначалась за рівнем дезорганізації епітелія та його цитоморфологічними змінами на тлі ВПЛ інфікування: койлоцитоз, дво- та багатоядерні клітини, кератиноцити, паракератоз, амфотілія цитоплазми.

В досліджуваних мазках встановлені неспецифічні ознаки інфікування ВПЛ БШПЕ шийки матки: збільшення розмірів, нерівномірне забарвлення цитоплазми, невелика зона просвітлення у клітинах зі збільшеними ядрами, периферійне зміщення ядер, каріолізис, каріорексис, пікноз, паракератоз та дискератоз.

У 61 (67,8 %) пацієнтки з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено наявність цервікальних інтраепітеліальних уражень низького ступеня (LSIL). Найбільш часто LSIL зустрічались у пацієнток 3 групи – 22 (73,3 %) випадки (рисунок 3.2).

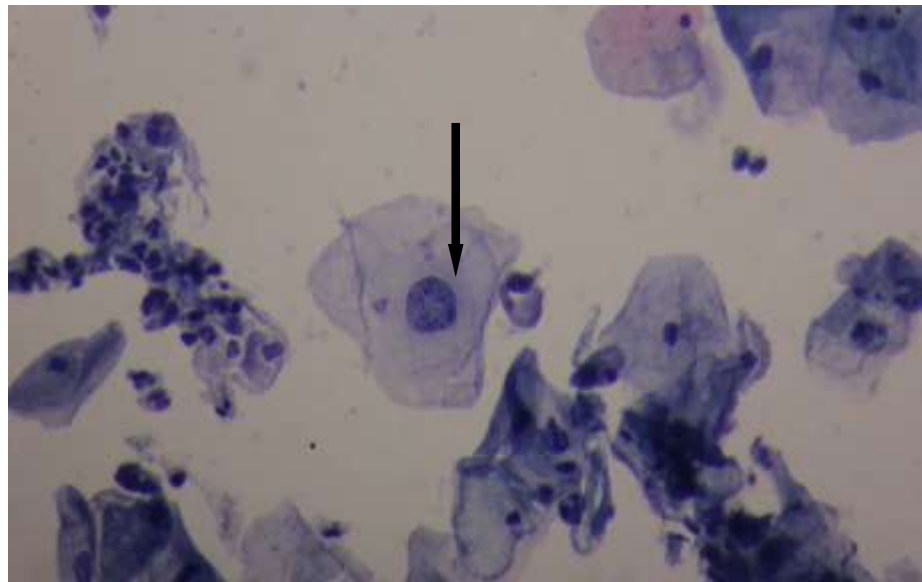


Рис. 3.2. Цитологічний мазок пацієнтки П., 24 років (амб. карта № 123, 3 група). Койлоцитарна атипія та дискератоз на чистому фоні мазка (LSIL). Препарат рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об. 40.

У 29 (32,2 %) обстежених цитологічно підтверджено наявність цервікальних інтраепітеліальних уражень високого ступеня (HSIL): проліферація всіх шарів БШПЕ ШМ, порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення в сторону ядра, гіперхромія, патологічні мітози, множинні метапластичні клітини, клітини базального та парабазального шарів без тенденції до диференціювання (рисунок 3.3)

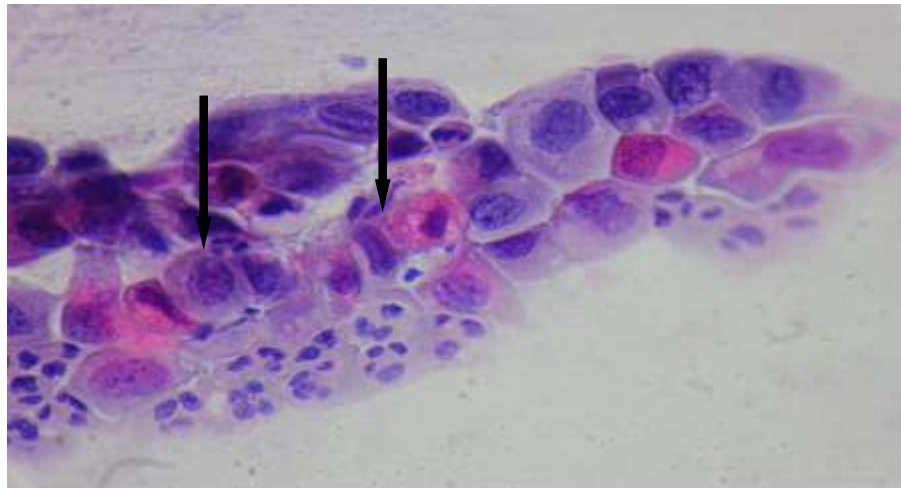


Рис. 3.3. Цитологічний мазок пацієнтки Ю. 36 років (амб.карта № 47, 3 група). Диспластично змінені клітини БШПЕ ШМ (HSIL). Препарат рідинної цитології. Зabarвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40.

Найбільш часто цервікальні інтраепітеліальні ураження високого ступеня зустрічались у жінок 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) – 22 (73,3 %) випадки, відповідно (рисунок 3.4, 3.5)

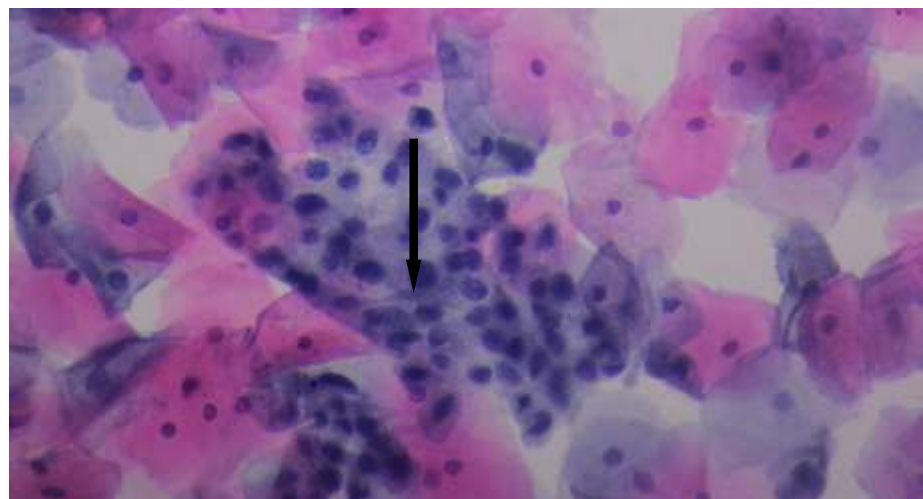


Рис. 3.4 Цитологічний мазок пацієнтки М. 25 років (амб. картка № 26, 2 група). Серед клітин переважно поверхневого шару БШПЕ ШМ визначаються групи диспластичних клітин парабазального типу (HSIL). Препарат рідинної цитології. Зabarвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40.

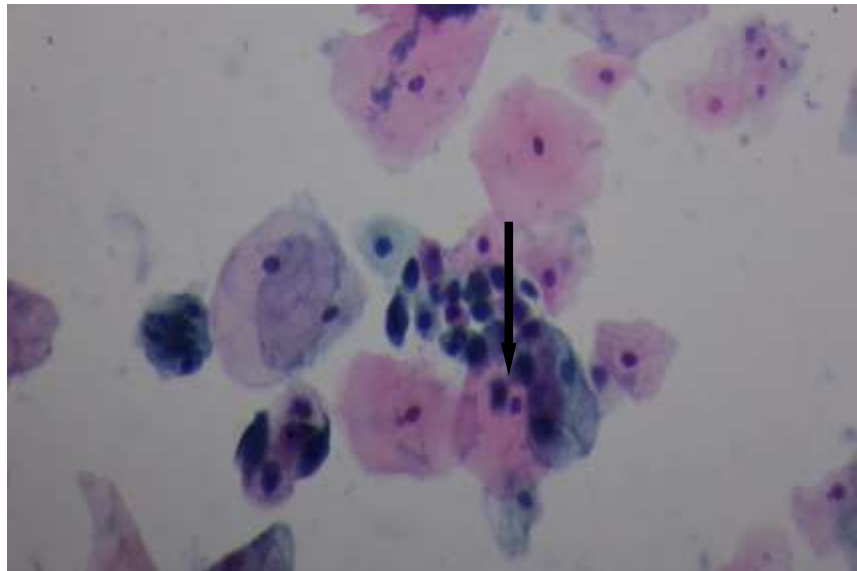


Рис. 3.5. Цитологічний мазок пацієнтки В. 38 років, (амб. картка № 12, група 2). У препараті дрібні диспластичні клітини БШПЕ ІІІМ з гіперхромними ядрами та ядерно-цитоплазматичним співвідношенням на користь ядра (HSIL). Препарат рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40.

У жінок 1 (ДЕШІМ на тлі ЛМ) та 4 (ДЕШІМ) груп цервікальні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (HSIL) зустрічались з однаковою частотою – у 10 (33,3 %) обстежених кожної групи (рисунки 3.6, 3.7).

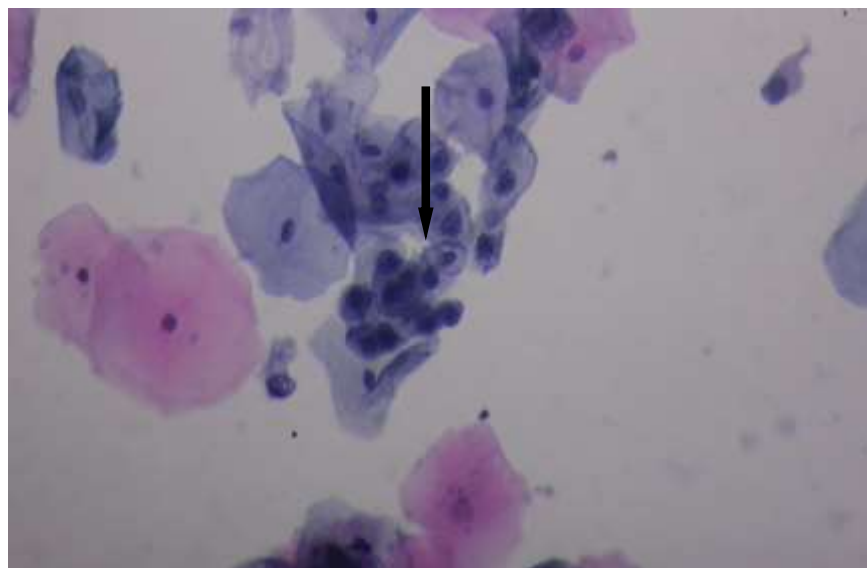


Рис. 3.6. Цитологічний мазок пацієнтки В. 38 років, (амб. картка № 12, група 1). Диспластичні клітини парабазального та проміжного типу з

порушеним ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, нерівним контуром ядра (HSIL). Препарат рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40.

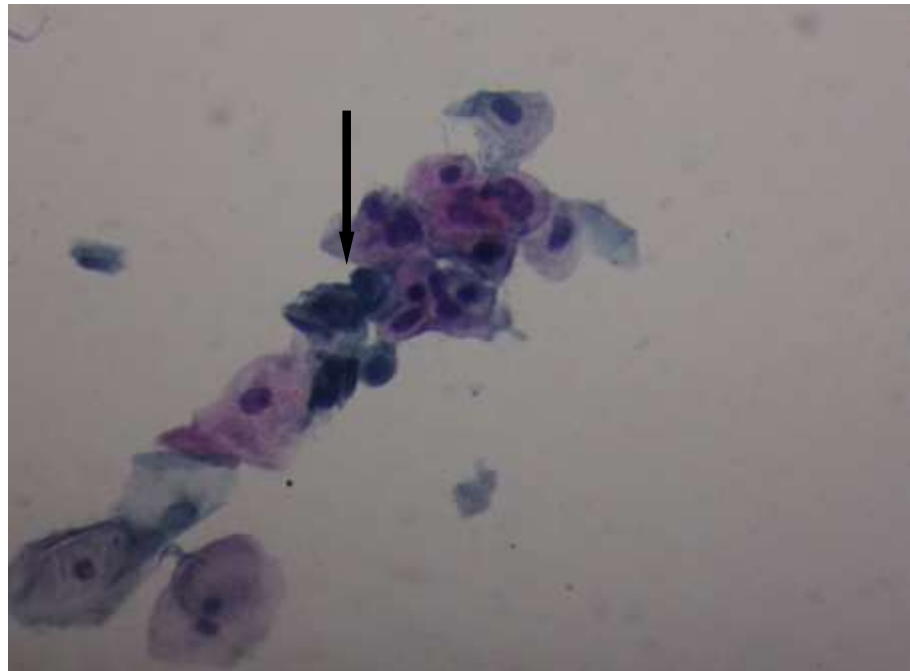


Рис. 3.7. Цитологічний мазок пацієнтки К. 34 років, (амб. картка № 47, 4 група). У препараті диспластичні дискератоцити (HSIL). Препарат рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40.

У 37 (41,1 %) обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 група) та 14 (46,7 %) обстежених з ДЕШМ (4 група) виявлено цитологічні ознаки інфікування ВПГ-II: наявність багатоядерних епітеліоцитів великих розмірів з характерним «скупченням» ядер, сімпластів та гігантських одноядерних клітин з множинними внутрішньоядерними включеннями неправильної форми.

Аналіз результатів досліджень засвідчив: у жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та LSIL цитологічні ознаки інфікування ВПГ-II були встановлені у 41,0 % випадків, а при обстеженні пацієток цих груп з HSIL – у 60,0 % хворих. Серед жінок 4 групи з LSIL цитологічні ознаки інфікування ВПГ-II були встановлені у 35,0 % випадків, а у пацієток 4 групи з HSIL – у 63,6 % обстежених (рисунок 3.8).

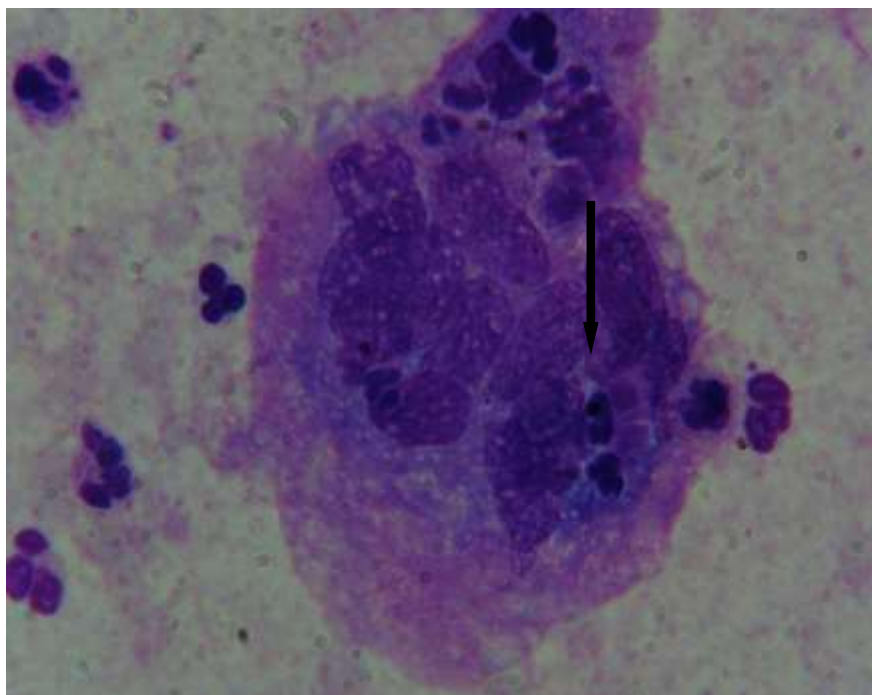


Рис. 3.8. Цитологічний мазок з ШМ пацієнтки Д. 28 років (амб. картка № 51, 4 група). Багатоядерна диспластична клітина БШПЕ, інфікування ВПЛ та ВПГ-II (HSIL). Забарвлення за Папаніколау. Мікрофотографія. Ок.10, об.40.

За результатами сучасних наукових досліджень встановлено, що тільки у незначної кількості жінок, які інфіковані ВПЛ, розвивається РШМ. Доведено існування кофакторів, котрі сприяють прогресуванню персистуючої ПВІ до диспластичних уражень епітелію шийки матки та РШМ. Актуальними та кінцево не визначеними залишаються питання щодо можливої ролі вірусних асоціацій (ВПЛ та ВПГ-II) у розвитку та прогресуванні неопластичних процесів шийки матки [52, 195, 239].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами наукових досліджень, котрі вказують на зростання ризику розвитку дисплазій та плоскоклітинного раку ШМ у жінок інфікованих ВПЛ та ВПГ-II у порівнянні з жінками інфікованим тільки ВПЛ.

В останні роки з'явилися переконливі докази на користь того, що одна з провідних ролей в реалізації будь-якого патологічного процесу безумовно

належить імунологічній реактивності організму. Імуносупресія є вагомим чинником тривалої персистенції ВПЛ в організмі.

Серед білків котрі входять до складу ВПЛ, капсидний білок L1 є основним імуногеном. Наявність білка L1 у диспластичних клітинах є підтвердженням завершеного життєвого циклу ВПЛ та вказує на високу ймовірність (75-80 %) його самоелімінації з організму людини [33, 149, 150].

З метою оцінки ризику прогресування LSIL, асоційованих з ПБІ, було проведено імуноцитохімічне визначення експресії капсидного білка L1 у 61 пацієнтки з LSIL на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та у 20 обстежених з цервікальними інтраепітеліальними ураженнями низького ступеня (4 група). Встановлено наявність експресії капсидного білка L1 ВПЛ у 83,6 % жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ та у 80,0 % пацієнток з ДЕШМ (4 група), що вказує на ймовірну елімінацію ВПЛ у даного контингенту пацієнток (рисунок 3.9).



Рис. 3.9. Цитологічний мазок ЕШМ пацієнтки В., 26 років (амб. картка № 123, 3 група). Диспластичні клітини багатошарового плоского епітелію ШМ (LSIL). Позитивна експресія капсидного білка L1 (імуноцитохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10, об.40.

За результатами імуноцитохімічного дослідження нами встановлено відмінності експресії білка p16INK4a в залежності від ступеня тяжкості цервікального інтраепітеліального ураження. За наявності LSIL встановлено слабку (до 1 бала) експресію білка p16INK4a в окремих клітинах базального та парабазального шарів епітелію у 18 (29,5 %) обстежених з ДЕШМ на тлі ГЗТМ та у 8 (26,7 %) пацієток з ДЕШМ (рисунок 3.10).

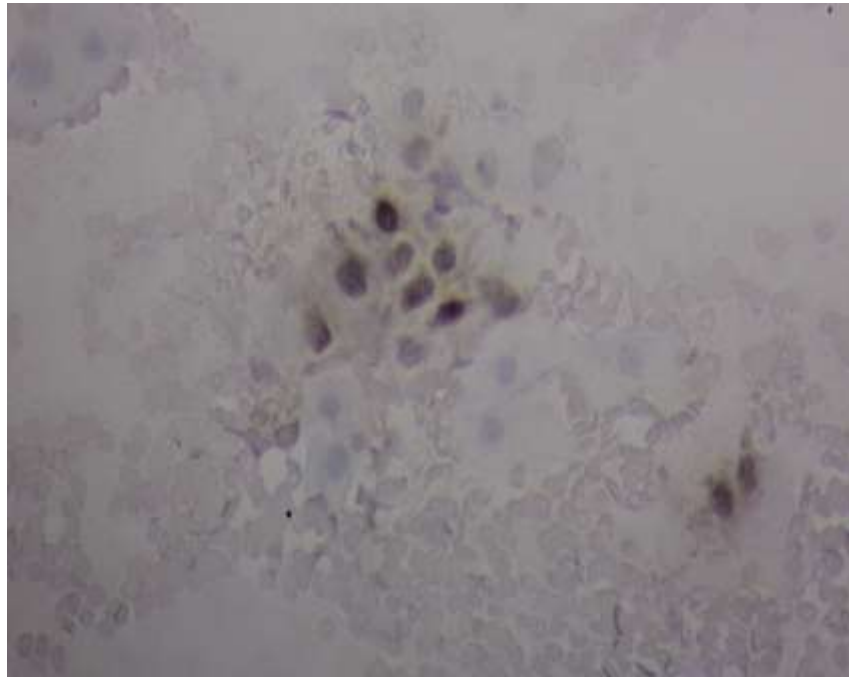


Рис. 3.10. Цитологічний мазок з ШМ пацієнтки П. 28 років (амб. картка № 190, 2 група). Диспластичні клітини багатошарового плоского епітелію ШМ (HSIL). Слабка вогнищева позитивна експресія (до 1 бала) до білка p-16INK4a/CDK2a. Імуноцитохімічне дослідження. Мікрофотографія. Об.40, ок.10.

У всіх обстежених жінок з цитологічним заключенням HSIL відмічено помірну/виражену (2-3 бали) експресію білка p16 INK4a /CDK2a в ядрах та цитоплазмі клітин парабазального та базального шарів епітелію ШМ (рисунок 3.11, 3.12).

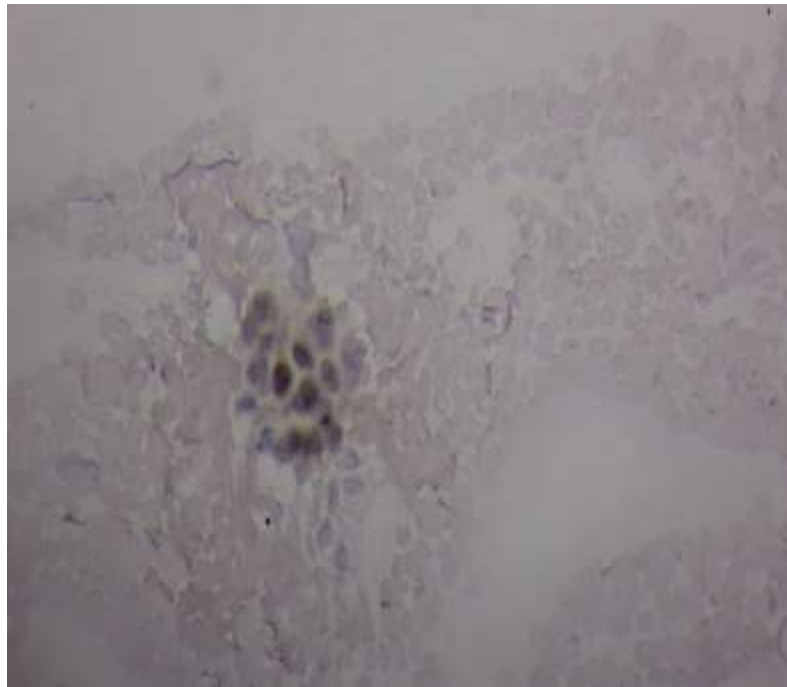


Рис. 3.11. Цитологічний мазок з ШМ пацієнтки Ф. 36 років (амб. картка № 76, 3 група). Диспластичні клітини багатошарового плоского епітелію ШМ. HSIL. Помірна позитивна експресія (до 2 балів) білка p-16 (INK4a/CDK2a). Імуноцитохімічне дослідження. Мікрофотографія. Об.40, ок.10.

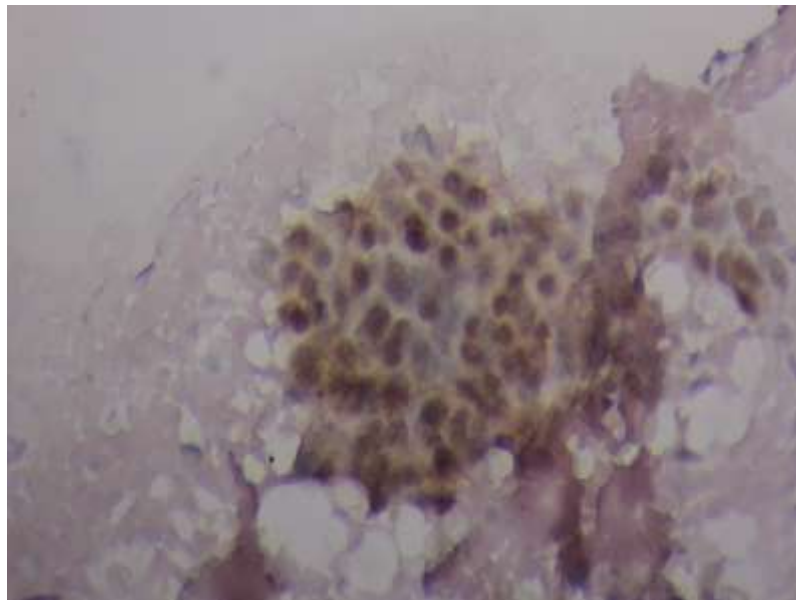


Рис. 3.12. Цитологічний мазок з ШМ пацієнтки П. 34 років (амб. картка № 98, 2 група). HSIL. Виражена позитивна експресія (до 3 балів) білка p-16

(INK4a/CDK2a). Імуноцитохімічне дослідження. Мікрофотографія. Об.40, ок.10.

Вітак, цитологічне дослідження є неінвазивним та інформативним методом діагностики стану епітелію шийки матки. У якості додаткового методу обстеження у жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ в якості маркера диспластичних змін епітелію ШМ на тлі інфікування ВПЛ може бути використаний регулятор клітинного циклу – інгібітор циклін-залежних кіназ білок p16INK4a бере участь у білок p16INK4a. Отримані нами результати узгоджуються з сучасними даними наукової літератури [142, 143, 145], котрі свідчать про наявність взаємозв'язків між вираженістю експресії білка p16INK4a та ступенем патологічних змін епітелію шийки матки.

У відповідності до поставлених завдань в ході виконання нашого дослідження всім обстеженим жінкам було проведено кольпоскопічну оцінку стану епітелію шийки матки. Результати дослідження представлено у табл. 3.2

Таблиця 3.2

Результати кольпоскопічного дослідження, абс.ч. (%)

Показник		Група жінок				Всього (n=120)
		1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=30)	
1		2	3	4	5	6
Загальна оцінка:						
Тип зони трансформації	I	10 (33,3)	11 (36,7)	9 (30,0)	9 (30,0)	39 (32,5)
	II	17 (56,7)	18 (60,0)	16 (53,3)	21 (70,0)	72 (60,0)
	III	3 (10,0)	1 (3,3)	5 (16,7)	-	9 (7,5)

продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
поліпи	2 (6,7)	3 (10,0)	2 (6,7)	3 (10,0)	10 (8,3)
кондиломи	2 (6,7)	5 (16,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	14 (11,7)
ектропіон	2 (6,7)	-	1 (3,3)	2 (6,7)	5 (4,2)
Аномальна кольпоскопічна картина:					
ацетобілий епітелій	30 (100,0)	28 (93,3)	29 (96,6)	28 (93,3)	115 (95,8)
мономорфна мозаїка	11 (36,7)	13 (43,3)	12 (40,0)	9 (30,0)	45 (37,5)
мономорфна пунктуація	7 (23,3)	8 (26,7)	10 (33,3)	5 (16,7)	30 (25,0)
поліморфна мозаїка	3 (10,0)	5 (16,7)	5 (16,7)	6 (20,0)	19 (15,8)
поліморфна пунктуація	2 (6,7)	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	6 (5,0)
проста лейкоплакія	6 (20,0)	3 (10,0)	7 (23,3)	5 (16,7)	21 (17,5)
груба лейкоплакія	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)	5 (4,2)
атипова зона трансформації	6 (20,0)	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (6,7)	14 11,7

Обстежені жінки знаходились у репродуктивному віці, у 72 (60,0 %) з них кольпоскопічно діагностовано наявність зони трансформації II типу.

У 39 (32,5 %) пацієнток встановлено наявність зони трансформації I типу, а у 9 (7,5 %) хворих – зони трансформації III типу.

Кондиломи та поліпи ЦК були виявлені відповідно у 10 (11,1 %) обстежених та у 7 (7,8 %) жінок основних (1-3) груп. У жінок 4 групи кондиломи були діагностовано у 4 (13,3 %) пацієнток, поліпи ЦК – у 3 (10,0 %) випадках.

Для виявлення патологічних змін епітелію ШМ проводили розширену кольпоскопію. Зміна кольору епітелію через 1-3 хв. після нанесення розчину оцтової кислоти на слизову оболонку шийки матки, як наслідок зворотної коагуляції внутрішньоклітинних білків, короточасного набряку клітин шипоподібного шару, скорочення субепітеліальних судин, анемізації тканин, внутрішньоклітинної коагуляції слизу, трактується як наявність ацетобілого епітелію (аномальної кольпоскопічної ознаки). Невірна інтерпретація візуальних змін зони трансформації може стати хибним підґрунтям до подальшої тактики ведення пацієнтки [152, 154].

Порушення впорядкованості розміщення термінальних судин в стромі ШМ, покритої БШПЕ обумовлювало появу певних кольпоскопічних картин. Кольпоскопічна картина «пунктуація» була обумовлена наявністю капілярів стромы, котрі проникали в епітелій ШМ. «Стиснення» між островцями БШПЕ стромы ШМ та її капілярів кольпоскопічно мало вигляд «бруківки». Такі зміни трактувались як «мозаїка».

У пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) кольпоскопічно встановлено наявність аномальних кольпоскопічних ознак: ацетобілий епітелій – у 87 (96,7 %) жінок, мономорфна мозаїка та пунктуація – у 62 (68,9 %) обстежених.

У жінок 4 групи (ДЕШМ) кольпоскопічно встановлено наявність ацетобілого епітелію – у 28 (93,3 %) пацієнток, мономорфної мозаїки та пунктуації – у 45 (51,1 %) обстежених (рисунок 3.13).



Рис. 3.13. Пацієнтка Р. 33 років, 4 група (амб. картка № 76), LSIL. Ніжний ацетобілий епітелій. Кольпофото (зб. $10 \pm 0,5$ крат).

Поліморфні мозаїка та пунктуація були кольпоскопічно виявлені у 30 (33,3 %) пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та у 10 (11,1 %) жінок з ДЕШМ (4 група).

Проста лейкоплакія була кольпоскопічно діагностована при обстеженні 16 (17,8 %) жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ та у 5 (16,7 %) пацієнток з ДЕШМ (4 група). Наявність грубої лейкоплакії було діагностовано у 3,3 % обстежених 1-3 групи, та у 6,7 % хворих 4 групи.

Патологічні зміни епітелію ШМ частіше візуалізувались в I та II зонах – у 72 (60,0 %) та 39 (32,5 %) обстежених, рідше в III зоні – у 9 (7,5 %) жінок.

У 39 (32,5) пацієнток з HSIL при кольпоскопічному дослідженні виявлялись чіткі межі щільного ацетобілого епітелію, грубі мозаїка та пунктуація. У обстежених 4 групи (ДЕШМ) ці патологічні відхилення кольпоскопічно були діагностовані у 10 (33,3 %) пацієнток (рисунки 3.14-3.16).



Рис. 3.14. Пацієнтка Р. 33 років, 3 група (амб. картка № 76), HSIL.
Грубий ацетобілий епітелій. Кольпофото (зб. $10 \pm 0,5$ крат).



Рис. 3.15. Пацієнтка Л. 35 років, 2 група (амб. картка № 464), HSIL.
Грубий ацетобілий епітелій. Кольпофото (зб. $10 \pm 0,5$ крат).



Рис. 3.16. Пацієнтка Ж. 35 років, 3 група (амб. картка № 31), HSIL. Множинні Наботові кісти. Груба мозаїка та пунктуація. Кольпофото (зб. $10\pm 0,5$ крат).

Під дією водного розчину Люголя зрілий БШПЕ ШМ, багатий глікогеном, забарвлювався в темно-коричневий колір. Слабо забарвлювався циліндричний та метапластичний епітелії. Чітко обмежені зони йоднегативного епітелію були підозрілими щодо диспластичних уражень епітелію ШМ. (рис. 3.17).



Рис. 3.17. Пацієнтка Ж. 35 років, 2 група (амб. картка № 31), HSIL. Йод негативний епітелій. Кольпофото (зб. $10\pm 0,5$ крат).

Кольпоскопія із застосуванням зеленого фільтра, який повністю поглинає довгохвильове червоне випромінення, застосовувалась для детального вивчення епітелію ШМ та його судинного рисунка (рис.3.18, - 3.20)



Рис. 3.18. Пацієнтка Ж. 35 років, 1 група (амб. картка № 31), HSIL. Грубий ацетобілій епітелій. Атипові судини. Візуалізація в зеленому фільтрі. Кольпофото (зб. $10 \pm 0,5$ крат).



Рис. 3.19. Пацієнтка Ж. 35 років, 4 група (амб. картка № 31), HSIL. Множинні Наботові кісти. Груба мозаїка та пунктуація. Атипові судини. Візуалізація в зеленому фільтрі. Кольпофото (зб. $10 \pm 0,5$ крат).

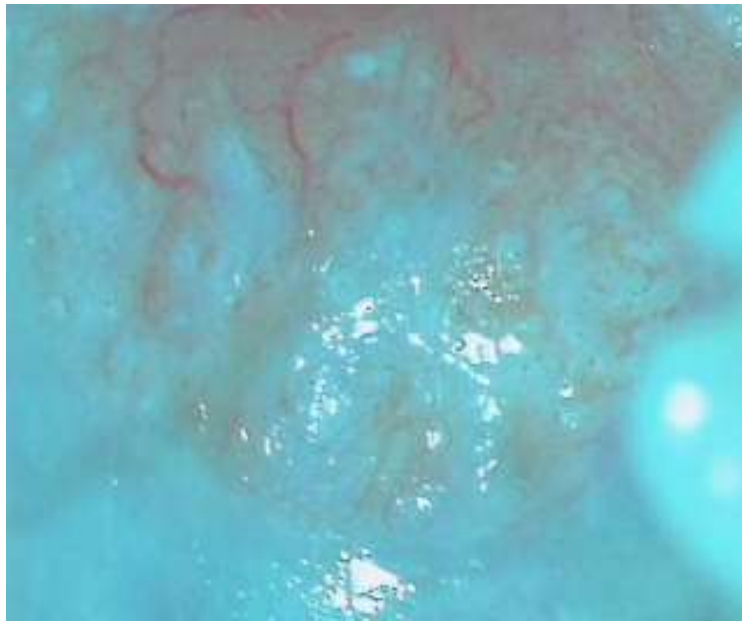


Рис. 3.20. Пацієнтка Ж. 35 років, 2 група (амб. картка № 31), HSIL. Грубий ацетобілий епітелій. Атипові судини. Візуалізація в зеленому фільтрі. Кольпофото (зб. $10\pm 0,5$ крат).

Генітальна папіломавірусна інфекція відіграє значиму роль у виникненні диспластичних уражень епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку. Невпинний ріст захворюваності на РШМ є вагомим стимулом до постійних пошуків нових діагностичних підходів для ефективної ранньої верифікації передпухлинних процесів епітелію ШМ [8, 18, 23].

Відтак, цитологічне дослідження є інформативним методом діагностики стану епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Цитологічні критерії діагностики ДЕШМ у жінок репродуктивного віку базуються на оцінці ступеня дискаріозу: порушенні ядерно-цитоплазматичного співвідношення в бік ядра, неправильній формі, гіперхромії, нерівномірному накопиченню хроматину та потовщенню мембрани ядра.

У жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ за наявності асоціативного ураження висоонкогенними штамами ВПЛ та ВПГ-II специфічними цитологічними ознаками інфікування епітелію шийки матки

були: койлоцитоз, дискаріоз, патологічна кератинізація, паракератоз, амбліофія цитоплазми, багатоядерність з характерним «скупченням» ядер, сімпластів та гігантських одноядерних клітин з множинними неправильної форми внутрішньоядерними включеннями.

Однією з ознак ефективної стимуляції імунних механізмів в організмі людини, спрямованих на реалізацію мимовільної елімінації ВПЛ є позитивна ядерна експресія капсидного білка L1. Відсутність експресії капсидного білка L1 ВПЛ у 16,4 % жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ та у 20,0 % пацієнток з ДЕШМ є прогностичною ознакою трансформації зворотніх диспластичних змін епітелію шийки матки (LSIL) у незворотні – HSIL та рак ШМ.

Інгібітор циклін-залежних кіназ білок p16INK4a бере участь у регуляції клітинного циклу. За фізіологічних умов білок p16INK4a в ядрах епітеліальних клітинах ШМ практично не експресується. Розлади регуляції та зростання експресії білка p16INK4a, пов'язують із пригніченням функції білка-супресора пухлинного росту pRb в результат формування інактивуючих комплексів останнього з онкопротеїном E7 ВПЛ [143, 145, 147, 148].

Застосування на практиці імуногістохімічного визначення ступеня експресії інгібітора циклін-залежних кіназ білка p16INK4a, як непрямого маркера активності реалізації онкогенного потенціалу ВПЛ високого онкогенного ризику, дозволило підвищити ефективність ранньої діагностики передракових ушкоджень епітелію ШМ. У жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ поява зростаючої експресії білка p16INK4a в епітеліоцитах багатошарового плоского епітелію шийки матки вказує на наявність ризику неопластичної трансформації епітеліоцитів шийки матки у даного контингенту пацієнток

Розширена кольпоскопія (оцтова проба, проба Шиллера) є інформативним методом обстеження шийки матки у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Застосування світлових фільтрів для чіткої

локалізації патологічних змін епітелію ШМ підвищує діагностичну цінність метода.

Наявність патологічних цитологічних та аномальних кольпоскопічних ознак ураження епітелію ШМ стала показом до проведення, під контролем кольпоскопії, біопсії шийки матки, з подальшим гістологічним та імуногістохімічним дослідженням біоптату.

РОЗДІЛ 4

ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК З ДИСПЛАЗІЯМИ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ

4.1. Ехографічна оцінка органів малого таза у жінок з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки

Для вирішення одного з поставлених завдань дисертаційної роботи проведено ехографічне обстеження ОМТ у пацієнток з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки. Не встановлено специфічних ехографічних ознак ДЕШМ. Структура ШМ в 58 (48,3 %) випадках була неоднорідною за рахунок поодиноких та/або численних округлих ехонегативних утворень (ретенційні кісти) розмірами до 10 мм. Розміри ШМ коливались в залежності від репродуктивного анамнезу пацієнток і були дещо більшими у жінок, що народили природним шляхом (рис. 4.1.1, таблиця 4.1.1)

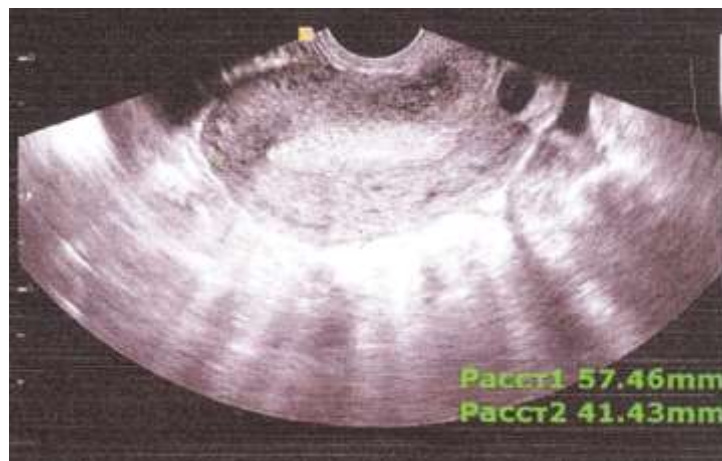


Рис. 4.1.1 Ехограма пацієнтки Б., 32 роки (амб. картка № 113). ДЕШМ на тлі ЕМ (ехо (+) включення в міометрії, асиметрія передньої та задньої стінки матки). Ретенційна кіста шийки матки.

Таблиця 4.1.1

Середні розміри матки та яєчників у обстежених жінок, М±m

Група жінок	n	Показник							
		Розміри матки, (мм)			Розміри ШМ, (мм)		М - ехо на 9-11 день МЦ, (мм)	Об'єм правого яєчника, (см ³)	Об'єм лівого яєчника, (см ³)
		поздовжній	передньо-задній	поперечний	поздовжній	поперечний			
1	30	(80,0±1,7) ^{*, ΔΔ}	(49,5±1,5) ^{ΔΔ}	(59,0±1,8) ^{Δ, ΔΔ}	2,6±0,5	2,9±0,4	8,0±1,6	6,8±1,2	6,5±1,4
2	30	(68,0±1,6) ^{***, ΔΔ}	(50,0±1,3) ^{ΔΔ}	(58,6±1,9) ^{Δ, ΔΔ}	2,7±0,4	3,1±0,3	6,0±1,8	7,5±0,9	7,2±1,2
3	30	(82,0±1,8) ^{**, ΔΔ}	(62,0±2,1) ^{ΔΔ}	(70,1±1,8) ^{Δ, ΔΔ}	2,7±0,3	2,9±0,4	9,0±1,7	7,0±1,4	6,9±1,3
4	30	(54,0±0,8) ^Δ	35,0±1,8	48,0±2,4	2,9±0,6	3,1±0,3	7,0±1,5	6,5±1,3	6,0±1,9
5	30	53,0±2,0	35,0±3,0	50,0±3,0	3,0±0,6	3,3±0,5	7,0±1,3	7,2±1,2	6,9±1,8

Примітки: * - відмінність статистично значима між показниками 1 та 2 груп ($p < 0,05$); ** - відмінність статистично значима між показниками 1 та 3 груп ($p < 0,05$); *** - відмінність статистично значима між показниками 2 та 3 груп ($p < 0,05$); ^Δ - відмінність статистично значима між показниками основних (1-3) груп та 4 групи ($p < 0,05$); ^{ΔΔ} - відмінність статистично значима відносно даних 5 групи ($p < 0,05$).

Під час ультразвукового дослідження на 9-11 день МЦ визначались потовщення ендочервіксу, підвищення його ехогенності та розширення ЦК до 2-3 мм у 75 (62,5 %) жінок 1-4 груп.

Згідно даних наукової літератури неопластичні процеси в залежності від гістологічної будови пухлини та патологічного неоангіогенезу можуть характеризуватись як гіпер-, так і гіповаскуляризацією. Нові перспективи в діагностиці патології ОМТ відкрило широке впровадження в практику ехографічних методик вивчення кровообігу в судинах малого таза: доплерометрії та кольорового доплерівського картування [178].

За результатами комплексної ультразвукової діагностики з використанням сучасних методик (кольорове та енергетичне доплерівське картування) не встановлено особливостей васкуляризації ШМ у обстежених пацієнток. Рівномірне розміщення судинних елементів свідчило про доброякісний характер патологічного процесу (рис. 4.1.2)

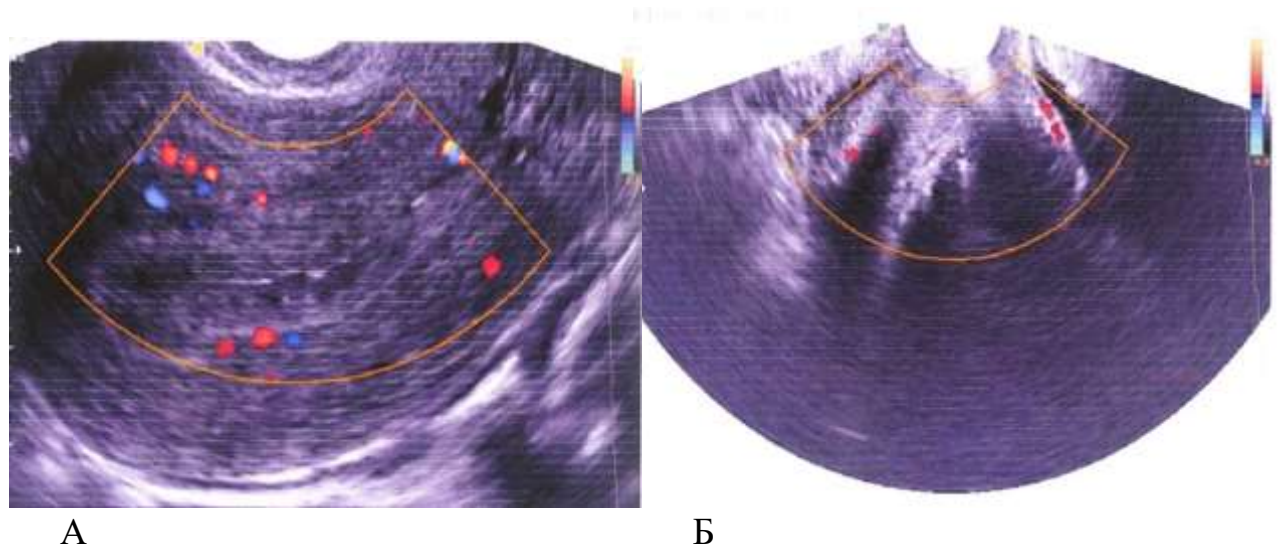


Рис. 4.1.2 Ехограма пацієнтки К, 36 років (амб. картка № 57). ДЕШМ на тлі ЕМ (ехо (+) включення в міометрії, асиметрія передньої та задньої стінки матки). Поліп ендометрія. А) КДК тіла матки (рівномірне розміщення судинних елементів в міометрії; Б) поодинокі судинні елементи в стромі ШМ.

Результати отримані при ехографічному обстеженні матки та яєчників у пацієнток з дисплазіями епітелію шийки матки та гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки представлені у таблицях 4.1.1, 4.1.2.

Таблиця 4.1.2

Результати ультразвукового сканування матки у жінок основних груп, абс.ч. (%)

Ехографічна ознака	Значення показника за групами пацієнток			
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=30)
Гіпо- та анехогенні утворення без капсули	-	9 (30,0)	11 (36,7)	-
Гіперехогенні утворення з капсулою	30 (100,0)	-	30 (100,0)	-
Чіткий контур матки	8 (26,7)	18 (60,0)	5 (16,6)	30(100)
Нерівний контур матки	22 (73,3)	12 (40,0)	25 (83,3)	-
Дифузні ехо (+) включення в міометрії	-	26 (86,7)	28 (93,3)	-
Деформація М - ехо	5 (16,7)	6 (20,0)	7 (23,3)	-

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 %) пацієнток 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 пацієнток 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 ЛМ характеризувалась збільшенням розмірів матки, передусім довжини, деформацією контурів, наявністю в міометрії ехонегативних утворень 1,5-5,0 см в діаметрі з чіткими контурами і зниженою ехощільністю. Лейоматозні вузли були розташовані субсерозно та/або інтрамурально в більшості випадків у дні та по передній, задній стінках тіла матки (рис. 4.1.3).

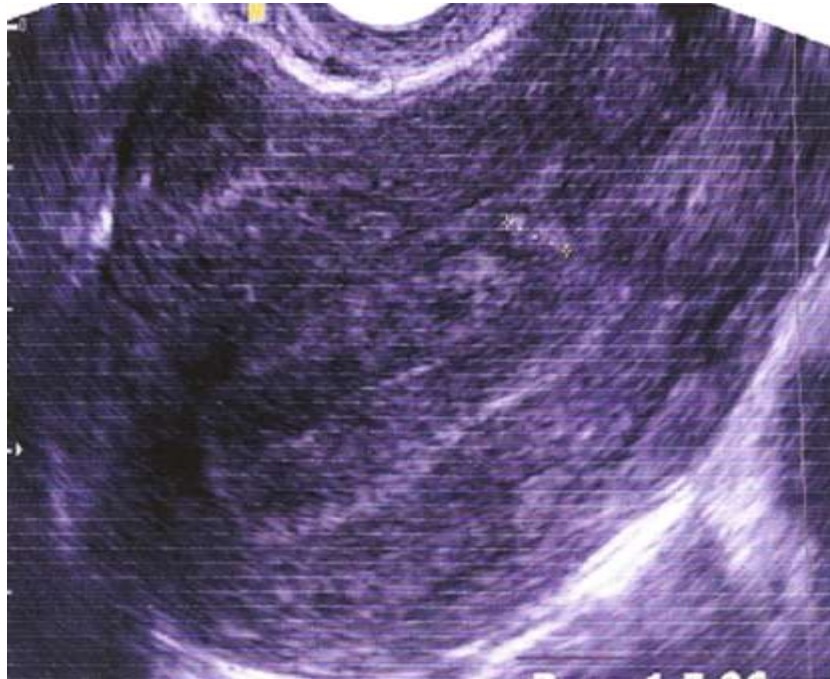


Рис. 4.1.3 Ехограма пацієнтки К., 28 років (амб. картка № 73). ДЕШМ на тлі ЛМ з інтрамурально-субсерозним розташуванням вузла. Гіперплазія та поліпоз ендометрія.

Характерними ехографічними ознаками для ЕМ були: наявність в міометрії дифузно розташованих ехопозитивних включень, гіпо- та анехогенних структур округлої форми без капсули, кулястість та збільшення передньо-заднього розміру матки, наявність асиметрії товщини стінок матки. Ехографічна семіотика поєднання ЛМ та ЕМ характеризувалась поєднанням вищевикладених ознак патологічного ураження тіла матки (рисунки 4.1.4, 4.1.5).



Рис. 4.1.4 Ехограма пацієнтки Л., 33 роки (амб. картка № 73). ДЕШМ на тлі ЕМ (дрібні ехо (+) включення в міометрії та асиметрія передньої та задньої стінки матки).



Рис. 4.1.5 Ехограма пацієнтки Ж., 30 років (амб. картка № 103). ДЕШМ на тлі ЛМ та ЕМ. Поліп ендометрія.

У 84 (93,3 %) жінок основних (1-3) груп ендометрій візуалізувався як гіперехогенна смуга, яка утворювалась на межі змикання задньої та передньої стінок матки. 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 кожного з яєчників у всіх обстежених пацієнток не перевищував $8,0 \pm 2,6$ см³. За результатами динамічного ехографічного дослідження преовуляторний фолікул діаметром більше 12,0 мм визначався у 56 (62,2 %) жінок основних (1-3) груп та у 21 (70,0 %) жінки 4 групи (порівняння).

Слід відмітити, що при динамічному ехографічному обстеженні ОМТ жінок 1-4 груп встановлено не лише анатомічні зміни характерні для ГЗТМ, але й функціональні порушення яєчників. Встановлені особливості можна охарактеризувати як дисинхронізацію між процесами в яєчниках та ендометрії. У обстежених жінок у 38 (31,7 %) випадках визначалась персистенція домінантних фолікулів, або лютеїнізація фолікулів без овуляції і, як наслідок, не відбувалась відповідна трансформація ендометрія в II фазу МЦ.

У 43 (35,8 %) жінок ехографічно підтверджено наявність ановуляторних МЦ, у 28 (23,3 %) пацієнток – недостатність II фази МЦ, а у 19 (15,8 %) – відмічена недостатність як I, так і II фази МЦ.

Серед жінок 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ) наявність овуляторного циклу ехографічно була підтверджено у 22 (73,3 %) осіб, у пацієнток 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) – у 23 (76,7 %) обстежених, а у хворих 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ) – у 20 (66,7 %) випадках. У 27 (90,0 %) обстежених 4 групи (ДЕШМ) спостерігався овуляторний менструальний цикл.

Провідним методом діагностики патології органів репродуктивної системи визнано ультразвукове дослідження. Зарубіжні та вітчизняні автори в своїх роботах вказують на високу інформативність, простоту виконання, неінвазивність, низьку вартість даного методу дослідження, що дозволяє в ряді випадків уникнути використання агресивних інвазивних процедур [167, 168, 170].

За останні роки, окрім ультразвукової діагностики патологічних процесів, котрі супроводжуються анатомічними змінами ОМТ, з метою діагностики внутрішньоматкової патології широко використовують гістероскопію.

4.2. Гістероскопічна оцінка стану порожнини матки у жінок з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки

З метою визначення внутрішньоматкової патології на 5-10 день МЦ у 90 (100 %) жінок основних груп (1-3) за стандартною методикою було проведено рідинне гістероскопічне дослідження. Показаннями до проведення гістероскопії були: деформація порожнини матки, наявність в ній ехопозитивних включень за даними ехографічного обстеження та порушення менструального циклу.

Під час гістероскопії оцінювали стан ЦК: довжина, наявність поліпів, рубців, деформації та стан порожнини матки: довжина за зондом, форма, стан вічок маткових труб, деформація порожнини, колір, товщина, рельєф, вираженість судинного малюнку, наявність поліпів, синехій, субмукозних лейоміоматозних вузлів, вічок ендометріозу тощо.

Довжина матки за зондом у жінок основних груп не мала достовірної різниці, при цьому у жінок 1 та 3 груп зафіксовано її максимальне значення – до 9 см. У 52 (57,7 %) випадках у пацієнток основних (1-3) груп візуалізувалась складчастість слизової оболонки ЦК та в 11 (12,2 %) випадках встановлено наявність поліпів на рівні верхньої та середньої третин цервікального каналу. Деформацію порожнини матки виявили у лише у 2 (2,1 %) жінок з ДЕШМ на тлі ЛМ за наявності інтрамурально-субмукозних вузлів (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Результати гістероскопічного обстеження порожнини матки у жінок основних груп, абс.ч. (%)

Гістероскопічна ознака	Значення показника за групами пацієнток		
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)
Гіперплазія ендометрія	16 (53,3)	19 (63,3)	22 (73,3)
Поліп ендометрія	11 (36,7)	8 (26,7)	15 (50,0)
Деформація порожнини матки	-	2 (2,1)	-
Синехії	1(3,3)	3 (30,0)	2 (6,7)

У 85 (94,4 %) пацієнток слизова оболонка порожнини матки була блідо-рожевого кольору з помірно вираженим судинним малюнком та мала нерівномірну складчастість. Нерівномірне за висотою потовщення слизової оболонки порожнини матки характеризувалось як її гіперплазія, такі зміни були виявлені у 57 (63,3 %) обстежених.

Поліпи ендометрія було діагностовано у 34 (37,8 %) випадках і при гістероскопічному огляді слизової оболонки порожнини матки вони візуально являли собою численні, поодинокі округлі утворення на ніжці неправильної форми з гладкою поверхнею рожевого або жовтого кольору, котрі підвищувалися над загальним рівнем ендометрія. Найбільш часто поліпи локалізувались у дні та по передній стінці матки.

Більш часто гіперплазія ендометрія та поліпи ендометрія виявлялись у пацієнток ДЕШМ на тлі ЛМ в поєднанні з ендометріозом – у 22 (73,3 %) жінок та у 19 (63,3 %) хворих відповідно.

У 6 (20,0 %) обстежених основних (1-3) груп гістероскопічно було встановлено наявність внутрішньоматкових синехій. Це були жінки з вторинною безплідністю, ймовірним етіологічним чинником якої були артифіційні аборти.

Питання щодо інформативності гістероскопії в діагностиці ЕМ вивчалися науковцями протягом багатьох років. За даними більшості авторів, діагностична цінність гістероскопії у виявленні вогнищ ЕМ варіює в широких межах в залежності від форми і ступеня поширення патологічного процесу [180, 181, 183, 184].

Основним діагностичним критерієм захворювання є візуалізація усть ендометріюїдних ходів у вигляді темно-червоних точкових отворів на тлі блідо-рожевого відтінку слизової порожнини матки, з яких в ряді випадків виливається кров. Разом з тим, діагностична цінність цієї ознаки викликає певні сумніви, враховуючи проведення ендоскопічного огляду стінок порожнини матки після попереднього інструментального видалення функціонального шару ендометрія, під час якого пошкоджується цілісність судинної системи базального шару слизової матки.

Ендоскопічні ознаки аденоміозу ідентифікували до і після видалення функціонального шару ендометрію. У 23 (76,7 %) пацієнток 2 групи та у 14 (46,7 %) обстежених 3 групи після видалення функціонального шару ендометрія визначались темно-червоні та/або чорні вогнища, що трактувалось як наявність ендометріюїдних нориць. Патологічні зміни визначались у 9 (24,4 %) осіб по задній, у 15 (40,5 %) обстежених по правій та у 13 (35,1 %) по лівій стінках порожнини матки.

До непрямих ендоскопічних ознак дифузної форми аденоміозу відносять феномен «хвилеутворення»: розширення порожнини матки та грубий складчастий характер поверхні базального шару ендометрія з нерівними контурами.

Наявність нерівностей рельєфу стінок матки, котрі візуалізувались після видалення функціонального шару ендометрія (феномен «хвилеутворення») гістероскопічно встановлено у 8 (26,7 %) пацієнток 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) та у 5 (16,7 %) обстежених 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ).

Вічка маткових труб були вільними у 35 (38,9 %) обстежених, тоді як у 55 (61,1 %) жінок вони були прикриті з одного та/або з обох боків складками слизової оболонки і поліповидними розростаннями.

У всіх обстежених обов'язковим було проведення вишкрібання стінок порожнини матки з наступним патогістологічним дослідженням біоптату.

Відтак, результатами ехографічного обстеження не встановлено специфічних сонографічних ознак ДЕШМ. Рівномірне розміщення судинних елементів вказувало на доброякісний характер перебігу патологічного процесу епітелію ШМ.

У всіх обстежених жінок основних (1-3) груп спостерігались патологічні зміни ОМТ: збільшення та зміна форми тіла матки, неоднорідність структури міо- та ендометрія.

Ехографічно виявлено дискоординацію у дозріванні домінантного фолікула та/або неповноцінну проліферативну фазу з формуванням тонкого ендометрію на 9-11 день МЦ, відсутність овуляції на фоні секреторних перетворень в ендометрії, в II фазі МЦ – неповноцінне жовте тіло та гіперплазію ендометрію.

Гістероскопія є інформативним методом діагностики внутрішньоматкової патології у жінок з ДЕШМ та ГЗТМ. Знання базової гістероскопічної семіотики внутрішньоматкових патологічних процесів дозволяє поставити точний діагноз та отримати матеріал для подальших гістологічних та імуногістохімічних досліджень.

Жінкам з ДЕШМ та ГЗТМ доцільним є поетапне застосування ультразвукового обстеження та гістероскопії з метою оцінки стану ОМТ та розробки індивідуалізованого плану подальшого обстеження та лікування.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ ТА ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК З ДИСПЛАЗІЯМИ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ

5.1. Стан мікробіоценозу статевих шляхів обстежених пацієнток

На сучасному етапі зростання захворюваності на рак ШМ у жінок репродуктивного віку обумовлює актуальність проблеми щодо підвищення ефективності діагностики та лікування диспластичних уражень епітелію ШМ [2, 5].

Провідну роль у виникненні дисплазій та раку ШМ відіграють високоонкогенні штами ВПЛ. До інфекційних агентів, котрі виконують функцію кофактора реалізації онкогенного потенціалу ВПЛ відносять: ВПГ-ІІ та хламідії [8, 17, 27, 47, 239].

Тропність високоонкогенних штамів ВПЛ зростає на тлі запальних захворювань СШ обумовлених мікоплазмами, бактеріями та грибами роду *Candida*. Особливості структури, метаболічних процесів і форми існування умовно-патогенних збудників визначають їх реактогенність та здатність до утворення різних видів асоціацій. Все це сприяє хронізації запального процесу та прогресуванню гіперпроліферативних уражень епітелію ШМ [19, 27, 28, 52].

Одним із завдань нашого дослідження було встановити особливості мікробіоценозу СШ у 90 жінок з ДЕШМ на тлі ГПЗМ (1-3 групи) та у 30 пацієнток з ДЕШМ (4 група). В якості контролю були використані дані бактеріоскопічного обстеження 30 практично здорових осіб без патології тіла матки та ШМ.

При обстеженні жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та пацієнток з ЛЕШМ (4 група) виявлені дисбіотичні порушення СШ. Так, проміжний тип

дисбіозу було діагностовано у 6 (20,0 %) жінок 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ), у 5 (16,7 %) пацієток 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) та у 4 (13,3 %) обстежених 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ).

За результатами обстеження проміжний тип дисбіозу було виявлено у 5 (16,7 %) пацієток 4 групи (ДЕШМ). Стан слизової оболонки піхви у пацієток з проміжним типом мазка характеризувався незначним зниженням рівня захисної мікрофлори та підвищенням реєстрації в мазках з піхви транзиторних мікроорганізмів та грибів р. *Candida*, кількість лейкоцитів коливалась в межах 15-25 в полі зору.

У значної кількості обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ дисбіотичні стани проявлялись неспецифічним вагінітом та бактеріальним вагінозом. У жінок з бактеріальним вагінозом дисбіотичні зміни полягали в зниженні або повній відсутності резидентної мікрофлори (*Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*), яка в нормі забезпечує колонізаційну резистентність цього біотопу на фоні заміщення її рядом представників транзиторної мікрофлори (аеробами та анаеробами).

Дисбіотичні порушення у пацієток з неспецифічним вагінітом проявлялись збільшенням кількості (30-100 в полі зору) лейкоцитів та появою в мазках значної кількості грампозитивних коків (стафілококи, стрептококи), грамнегативних паличок та грибів р. *Candida*.

Так, у жінок 1 групи неспецифічний вагініт виявлено у 14 (46,7 %) випадках, а бактеріальний вагіноз – у 11 (36,7 %) обстежених. У пацієток 2 групи наявність неспецифічного вагініту встановлено у 12 (40,0 %) обстежених, а бактеріального вагінозу – у 13 (43,3 %) пацієток.

У обстежених 3 та 4 груп неспецифічний вагініт було виявлено у 11 (36,6 %) та у 13 (43,3 %) випадках відповідно. Встановлено наявність бактеріального вагінозу у 15 (50,0 %) жінок 3 групи та у 12 (40,0 %) пацієток 4 групи.

Удосконалення підходів до діагностики та лікування ДЕШМ базуються на сучасних уявленнях про їх етіологію і патогенез.

Багаточисленні дані сучасної наукової літератури свідчать про поліетіологічність патології екзо- та ендоцервікса [19, 21, 28, 190, 193, 195].

Накопичено вагомі наукові дані, щодо негативного впливу запального процесу на стан імунітету, обмін речовин та гормональний гомеостаз організму. Доведено наявність паракринної та гуморальної взаємодії бактерій, між собою та з клітинами «хазяїна», котра здійснюється за рахунок цитокінів, пептидів, аналогів епідермального фактора росту, інсуліну, норадреналіну, серотоніну тощо. Однак питання ролі запального процесу як етіологічного фактора гіперпроліфертивних захворювань шийки та тіла матки залишається предметом постійних дискусій

Результати вивчення видового складу та кількісних показників мікрофлори статевих шляхів у пацієнток 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ) вказали на дисбаланс мікробного пейзажу з достовірним зниженням кількісного рівня захисної мікрофлори та зростання кількісних показників різних представників УПМ (табл. 5.1.1)

Таблиця 5.1.1

Структура, частота висіву та кількісні показники мікробіоценозу СШ у жінок з ДЕШМ на тлі ЛМ (% , $M \pm m$, lg КУО/г)

Вид мікроорганізму	Група обстежених			
	1 (n=30)		5 (n=30)	
1	2	3	4	5
<i>St.epidemicus</i>	12 (40,0)	$4,6 \pm 0,03^*$	5 (16,7)	$2,3 \pm 0,02$
<i>St.epidemicus</i> (гем.)	8 (26,7)	$4,1 \pm 0,03^*$	1 (3,3)	$2,3 \pm 0,02$
<i>St.aureus</i>	5 (16,7)	$4,5 \pm 0,03^*$	1 (3,3)	$2,8 \pm 0,06$
<i>Str.faecalis</i>	3 (10,0)	$4,6 \pm 0,04^*$	2 (6,7)	$3,6 \pm 0,03$
<i>Str.pyogenes</i>	2 (6,7)	$4,4 \pm 0,06$	-	-
<i>E.coli</i>	6 (20,0)	$4,8 \pm 0,03^*$	2 (6,7)	$3,1 \pm 0,06$
<i>E.coli</i> (гем.)	2 (6,7)	$4,3 \pm 0,08$	-	-
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (10,0)	$4,4 \pm 0,04^*$	1 (3,3)	$3,1 \pm 0,03$

продовження табл. 5.1.2

1	2	3	4	5
<i>Enterobacter</i> spp.	4 (13,3)	4,2±0,02*	1(3,3)	3,0±0,04
<i>Corinebacterium</i>	9 (30,0)	3,6±0,06	2 (6,7)	3,0±0,04
Гриби р. <i>Candida</i>	13 (43,3)	4,4±0,04*	2 (6,7)	3,4±0,03
<i>Lactobacillus</i>	18 (60,0)	3,1±0,06*	30 (100,0)	5,2±0,07

Примітка. * - відмінність статистично значима відносно даних 5 групи (p<0,05).

Так, серед виділеної мікрофлори з найбільшою частотою реєструвались різні види стафілококів. Досить високою була частота висівання представників кокової мікрофлори, що мала патогенні властивості, зокрема: *St.epidemicidis* (гем.) (26,7 %), *St.aureus* (16,7 %), та *Str.faecalis* (10,0 %).

В нормі ентеробактерії є представниками мікрофлори кишечника, їх поява у висівах зі статевих шляхів є свідченням значних дисбіотичних порушень СШ за рахунок їх транслокації з кишкового. Найчастіше у пацієток в 1 групи серед ентеробактерій висівались *E.coli* (20,0 %), *E.coli* (гем.+) (6,7 %) та *Klebsiella* spp. (10,0 %).

У жінок з ДЕШМ на тлі ЛМ (1 група) зареєстровано значне підвищення частоти та кількісних показників висіву грибів р. *Candida* – 56,7 %, суттєве зниження *Lactobacillus* (63,3%) та появу гарднерел у 36,7 % випадків. Бактеріально-грибкові асоціації виявлено у 19 (63,3 %) пацієток.

Встановлено відсутність у обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ЕМ (2 група) суттєвих відмінностей показників мікроекології СШ в порівнянні з даними, одержаними при обстеженні пацієток з ДЕШМ на тлі ЛМ (1 група).

Результати мікробіологічних досліджень проведені в 2 групі жінок (ДЕШМ на тлі ЕМ) свідчать про те, що структура мікробіоценозу у пацієток 2 групи складалась з різних видів стафілококів: *S.aureus* (20,0 %), *S.epidemicidis* з гемолітичними властивостями (30,0 %), *S.pyogenes* (3,0 %) та ентеробактерій (табл. 5.1.2).

Таблиця 5.1.2

**Структура, частота висіву та кількісні показники мікробіоценозу
СШ у жінок з ДЕШМ на тлі ЕМ (% , $M \pm m$, lg КУО/г)**

Вид мікроорганізму	Група обстежених			
	1 (n=30)		5 (n=30)	
<i>St.epidemicus</i>	11 (36,7)	4,4 $\pm$ 0,02*	5 (16,7)	2,3 $\pm$ 0,02
<i>St.epidemicus</i> (зем.)	9 (30,0)	4,4 $\pm$ 0,04*	1 (3,3)	2,3 $\pm$ 0,02
<i>St.aureus</i>	6 (20,0)	4,3 $\pm$ 0,02*	1 (3,3)	2,8 $\pm$ 0,06
<i>Str.faecalis</i>	4 (13,3)	4,2 $\pm$ 0,06*	2 (6,7)	3,6 $\pm$ 0,03
<i>Str.pyogenes</i>	1 (3,3)	4,0 $\pm$ 0,02	-	-
<i>E.coli</i>	7 (23,3)	4,6 $\pm$ 0,04*	2 (6,7)	3,1 $\pm$ 0,06
<i>E.coli</i> (зем.)	3 (10,0)	4,2 $\pm$ 0,06	-	-
<i>Klebsiella</i> spp.	2 (6,7)	4,0 $\pm$ 0,03*	1 (3,3)	3,1 $\pm$ 0,03
<i>Enterobacter</i> spp.	3 (10,0)	4,1 $\pm$ 0,04*	1(3,3)	3,0 $\pm$ 0,02
<i>Corinebacterium</i>	8 (26,7)	3,4 $\pm$ 0,03	2 (6,7)	3,0 $\pm$ 0,04
Гриби р. <i>Candida</i>	18 (60,0)	4,4 $\pm$ 0,03*	2 (6,7)	3,4 $\pm$ 0,03
<i>Lactobacillus</i>	9 (30,0)	3,0 $\pm$ 0,04*	30 (100,0)	5,2 $\pm$ 0,07

Примітка. * - відмінність статистично значима відносно даних 5 групи (p<0,05).

Аналіз кількісних показників обсіменіння СШ УМП мікрофлорою обстежених жінок 2 групи свідчить про підвищення рівня висіву стафілококів з гемолітичними властивостями – lg 4,4 $\pm$ 0,04 КУО/мл, кишкової палички – lg 4,6 $\pm$ 0,04 КУО/мл), клебсієли – lg 4,0 $\pm$ 0,03 КУО/мл, а також грибів р. *Candida* – lg 4,4 $\pm$ 0,03 КУО/мл.

Значимість *Lactobacillus* в підтримці колонізаційної резистентності нормального вагінального біоценозу є незаперечною. Молочна кислота, яка синтезується лактобацилами в синергізмі зі статевими гормонами (естрогенами, прогестероном та гонадотропними гормонами гіпофіза)

опосередковано, через фермент лактатдегідрогенази, регулює процес дозрівання вагінального епітелію. Підвищення активності ферменту лактатдегідрогенази призводить до посилення проліферації вагінального епітелію і накопичення в ньому значної кількості глікогену, що забезпечує оптимальні умови існування нормального мікробіоценозу. Першими ознаками пошкодження вагінального мікробіома є зниження концентрації молочнокислої мікрофлори або втрата нею важливих біологічних властивостей [24, 28, 193].

Кисломолочні бактерії, які виконують цілий ряд захисних функцій на слизовій оболонці піхви, висівались в низьких концентраціях ($\lg 3,0 \pm 0,04$ КУО/мл) у 30,0 % пацієнток з ДЕШМ на тлі ЕМ. На фоні відсутності лактобацил у цих жінок спостерігалось зростання частоти асоціативних форм бактеріальної контамінації піхви. Бактеріально-грибкові асоціації виявлені у 17 (56,7 %) обстежених. Слід також відзначити, що у жінок з дефіцитом або відсутністю лактобацил відмічалась висока частота вияву в порівнянні з контрольною групою *Gardnerella vaginalis*. В цілому методом бактеріоскопії з урахуванням “ключових клітин” та допоміжних тестів наявність гарднерел встановлено у 43,3 % обстежених жінок.

Отримані результати з аналізу структури, частоти висіву та кількісних показників мікробіоценозу СШ у жінок з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ представлені в таблиці 5.1.3.

Таблиця 5.1.3

Структура, частота висіву та кількісні показники мікробіоценозу СШ у жінок з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ (% , $M \pm m$, $\lg$ КУО/г)

Вид мікроорганізму	Група обстежених			
	1 (n=30)		5 (n=30)	
1	2	3	4	5
<i>St.epidemicus</i>	14 (40,0)	$4,6 \pm 0,03^*$	5 (16,7)	$2,3 \pm 0,02$

продовження табл. 5.1.3

1	2	3	4	5
<i>St.epidemicidis (гем.)</i>	9 (26,7)	4,1±0,03*	1 (3,3)	2,3±0,02
<i>St.aureus</i>	7 (16,7)	4,5±0,03*	1 (3,3)	2,8±0,06
<i>Str.faecalis</i>	4 (10,0)	4,6 ±0,04*	2 (6,7)	3,6±0,03
<i>Str.pyogenes</i>	2 (6,7)	4,4±0,06	-	-
<i>E.coli</i>	8 (20,0)	4,8±0,03*	2 (6,7)	3,1±0,06
<i>E.coli (гем.)</i>	3 (6,7)	4,3±0,08	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	3 (10,0)	4,4±0,04*	1 (3,3)	3,1±0,03
<i>Enterobacter spp.</i>	5 (13,3)	4,2±0,02*	1(3,3)	3,0±0,02
<i>Corinebacterium</i>	9 (30,0)	3,6±0,06	2 (6,7)	3,0±0,04
Гриби р. <i>Candida</i>	21 (70,0)	4,4±0,04*	2 (6,7)	3,4±0,03
<i>Lactobacillus</i>	8 (26,6)	2,7±0,06*	30 (100,0)	5,2±0,07

Примітка. * - відмінність статистично значима відносно даних 5 групи (p<0,05).

Виявлено суттєві відмінності у порушенні мікробіоценозу СШ у пацієнток 3 групи порівняно з жінками 1 (ДЕШМ на тлі ЛМ) та 2 (ДЕШМ на тлі ЕМ) груп.

Формування мікроекологічних порушень СШ у цих пацієнток супроводжувалось різким зниженням рівня захисної мікрофлори. Низькі концентрації *Lactobacillus* (lg 2,7±0,06 КУО/мл) були виявлені у 26,6 % обстежених жінок 3 групи. У даного контингенту обстежених встановлено наявність бактеріально-грибкових асоціацій у 66,7 % випадках. Гарднерелльоз було діагностовано у 50,0 % пацієнток.

Відтак, встановлені зміни полягали значному зниження як кількісних, так і якісних показників захисної мікрофлори на тлі формування негативних змін анаеробних складових мікробіоценозу та значної контамінації (70,0 %) грибами р. *Candida*.

При аналізі виявленої мікрофлори найчастіше у обстежених жінок 4 групи (ДЕШМ) визначались стафілококи, а саме: золотистий, епідермальний та гемолітичний варіант епідермального стафілококу. *St.epidemicus* виявлено у 33,3 % обстежених жінок з ДЕШМ, *St.epidemicus* (гем.) визначався у 23,3 % пацієнток, а *St.aureus* був діагностований у 16,7 % хворих цієї групи (табл. 5.1.4).

Таблиця 5.1.4

Структура, частота висіву та кількісні показники мікробіоценозу СШ у жінок з ДЕШМ (% , $M \pm m$, lg КУО/г)

Вид мікроорганізму	Група обстежених			
	1 (n=30)		5 (n=30)	
<i>St.epidemicus</i>	10 (33,3)	4,6 $\pm$ 0,03*	5 (16,7)	2,3 $\pm$ 0,02
<i>St.epidemicus</i> (гем.)	7 (23,3)	4,1 $\pm$ 0,03*	1 (3,3)	2,3 $\pm$ 0,02
<i>St.aureus</i>	5 (16,7)	4,5 $\pm$ 0,03*	1 (3,3)	2,8 $\pm$ 0,06
<i>Str.faecalis</i>	3 (10,0)	4,6 $\pm$ 0,04*	2 (6,7)	3,6 $\pm$ 0,03
<i>Str.pyogenes</i>	-	-	-	-
<i>E.coli</i>	4 (13,3)	4,8 $\pm$ 0,03*	2 (6,7)	3,1 $\pm$ 0,06
<i>E.coli</i> (гем.)	2 (6,7)	4,3 $\pm$ 0,08	-	-
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (10,0)	4,4 $\pm$ 0,04*	1 (3,3)	3,1 $\pm$ 0,03
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (6,7)	4,2 $\pm$ 0,02*	1(3,3)	3,0 $\pm$ 0,02
<i>Corinebacterium</i>	7 (23,3)	3,6 $\pm$ 0,06	2 (6,7)	3,0 $\pm$ 0,04
Гриби р. <i>Candida</i>	14 (46,7)	4,4 $\pm$ 0,04*	2 (6,7)	3,4 $\pm$ 0,03
<i>Lactobacillus</i>	13 (43,3)	3,1 $\pm$ 0,06*	30 (100,0)	5,2 $\pm$ 0,07

Примітка. - * відмінність статистично значима відносно даних 5 групи (p<0,05).

У високих концентраціях (lg 4,4 $\pm$ 0,04 КУО/мл) контамінація СШ грибами р. *Candida* була виявлена у 46,7 % обстежених. Встановлено

наявність бактеріально-грибкових асоціацій у 63,3 % випадках. Гарднерели були виявлені у 40,0 % обстежених жінок цієї групи.

Результати сучасних наукових досліджень вказують на те, що інфікування ВПЛ епітелію ШМ викликає розвиток дисплазій або раку шийки матки лише за умови зниження імунного захисту організму та наявності супутнього непрямого канцерогенного впливу інших вірусних агентів, зокрема - вірусу простого герпесу 1/2 типів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейн-Барр [195, 239, 240].

У жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ зареєстровано значне вірусне інфікування ВПГ-II (41,1 %) та ЦМВ (36,7 %), а також високу частоту ІПСШ. Наявність хламідіозу встановлено у – 31,1 % обстежених, мікоплазмозу – у 27,8 % пацієток та уреаплазмозу – у 22,2 % жінок (табл. 5.1.5).

Таблиця 5.1.5

Структура та частота виявлених вірусних агентів та ІПСШ у обстежених жінок (% , $M \pm m$, lg КУО/г)

Вид збудника	Група жінок			
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=30)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	5 (16,7)	6 (20,0)	9 (30,0)	8 (26,7)
<i>Mycoplasma hominis</i>	6 (20,0)	9 (30,0)	10 (33,3)	9 (30,0)
<i>Chlamidia Trachomatis</i>	7 (23,3)	10 (33,3)	11 (36,7)	7 (23,3)
ВПГ-II	10 (33,3)	13 (43,3)	14 (46,7)	10 (33,3)
ЦМВ	11 (36,7)	10 (33,3)	12 (40,0)	11 (36,7)
ВПЛ	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)

За результатами більш детального аналізу даних, отриманих в ході обстеження жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено,

що найвищі рівні реєстрації патогенів «нового покоління» та вірусних інфекцій спостерігались у жінок 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ).

У жінок даної групи зареєстровано найбільшу частоту діагностики уреаплазмозу (30,0 %), мікоплазмозу (33,3 %), хламідіозу (36,7 %), ЦМВ (36,7 %) та ВПГ-II (46,7%) випадків.

Ureaplasma urealiticum була діагностована у 8 (26,7 %) пацієнток 4 групи, 6 (20,0 %) обстежених 2 групи та у 5 (16,7) жінок 1 групи. З однаковою частотою (30 %) із СШ пацієнток 2 та 4 груп була висіяна *Mycoplasma hominis*.

Наявність *Chlamidia Trachomatis* було встановлено у 11 (36,7 %) пацієнток з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ (3 група), 10 (33,3 %) у жінок з ДЕШМ на тлі ЕМ (2 група) та у 7 (23,3 %) обстежених 1 (ДЕШМ на тлі ЛМ).

У обстежених 2 групи інфікування ВПГ-II та ЦМВ виявлено відповідно у 13 (43,3 %) та 10 (33,3 %) випадках. Вірус простого герпесу II типу та цитомегаловірус з однаковою частотою були висіяні зі СШ у пацієнток з ДЕШМ на тлі ЛМ (1 група) та з ДЕШМ (4 група).

Відомо, що наявність асоціацій умовно патогенних мікроорганізмів та вірусних агентів вагомо впливає на перебіг ДЕШМ. Асоціативне інфікування СШ полірезистентними штамми бактерій на тлі вірусного інфікування утруднюють вибір ефективних засобів терапії [195, 196].

Багатокомпонентні асоціації, котрі включали ВПГ-II, ЦМВ, грампозитивну кокову мікрофлору та гриби роду *Candida*, були виявлені у 98 (47,1 %) пацієнток основних (1-3) груп та у 11 (36,7 %) обстежених 4 групи.

Підвищення частоти діагностики інфекцій «нового покоління» (хламідії, уреаплазми, мікоплазми) в поєднанні з різними видами транзиторної мікрофлори, грибами роду *Candida* або вірусами (ВПГ-II та

ЦМВ) спостерігалось у 21 (23,3 %) пацієнтки з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та у 6 (20,0 %) обстежених з ДЕШМ (4 група).

5.2. Особливості гормонального гомеостазу у жінок репродуктивного віку з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки

Відповідно до поставлених завдань проаналізовано особливості гормонального гомеостазу у жінок репродуктивного віку з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки в динаміці менструального цикла: в середню фолікулінову фазу (7-й день), в середині цикла (14-й день) та в середню лютеїнову фазу (21-й день).

За результати дослідження у обстежених пацієнток встановлено дисбаланс продукції гонадотропних гормонів гіпофіза та яєчникових гормонів (таблицях 5.2.1, 5.2.2).

Таблиця 5.2.1

Рівні гонадотропних гормонів яєчників у обстежених жінок репродуктивного віку в динаміці МЦ, $M \pm m$

Група (n)	Показник					
	ФСГ, МО/л			ЛГ, МО/л		
	7-й	14-й	21-й	7-й	14-й	21-й
1 (n=30)	5,3±1,0	(11,7±1,0)	(5,7±0,8)	7,6±1,2	15,8±1,8	(7,1±1,6)
2 (n=30)	(4,4±0,6) *	(8,9±1,2) *	(4,4±0,5) *	(6,2±1,0) *	(12,3±1,1) *	(7,2±1,2)
3 (n=30)	(6,0±1,0) *	12,0±1,3*	6,0±1,8*	(6,6±0,7)	15,1±1,4*	(7,0±1,2)
4 (n=30)	6,5±0,4	13,9±1,6	6,2±1,4	7,2±0,6	15,9±1,2	6,7±1,4
5 (n=20)	6,3±0,7	14,2±1,8	6,6±1,1	7,3±0,9	16,7±1,0	7,1±0,4

Примітка * - відмінність статистично значима від даних 5 групи ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2.2

Рівні статевих гормонів яєчників у обстежених жінок репродуктивного віку в динаміці МЦ, $M \pm m$

Група (n)	Показник					
	Естрадіол			Прогестерон		
	7-й	14-й	21-й	7-й	14-й	21-й
1 (n=30)	0,30±0,02	0,54±0,01	0,46±0,02	1,4±0,1	6,4±0,5*	8,3±1,6*
2 (n=30)	0,18±0,02*	0,38±0,08*	0,30±0,05*	1,6±0,2*	11,9±0,4*	12,5±1,3*
3 (n=30)	0,23±0,04*	0,55±0,06*	0,44±0,09*	1,6±0,2*	7,5±0,9*	11,1±1,0*
4 (n=30)	0,25±0,06	0,53±0,04	0,47±0,03	2,6±0,4	16,8±0,2	14,3±1,2
5 (n=30)	0,27±0,07	0,57±0,01	0,49±0,01	2,7±0,7	16,5±0,6	14,2±1,0

Примітка. * - відмінність статистично значима від даних 5 групи ($p < 0,05$.)

Серед жінок 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ) встановлено наявність овуляторного МЦ у 22 (73,3 %) обстежених, на що вказували рівні гонадотропних та статевих гормонів, які були в межах нормативних значень

У разі персистенції фолікула та пізньої овуляції, у 26,0 % пацієнток цієї групи обстежених, зафіксовано відносне підвищення рівня естрогенів та зниження рівня ФСГ з відсутністю його піка в середині МЦ, і як, наслідок, підвищення ЛГ в середині МЦ та відносне зниження П обумовлене недостатністю функціонування жовтого тіла.

У 19 (63,3 %) обстежених пацієнток 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) виявлено низькі показники гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ) в середню фолікулінову фазу МЦ з преовуляторним піком без досягнення відповідних

значень, характерних для жінок 5 (контрольної) групи, та недостатність середньої лютеїнової фази МЦ. Внаслідок зниження рівня ФСГ, спостерігався низький рівень естрогенів протягом всього МЦ з формуванням у 6 (20,0 %) випадках недостатності обох фаз МЦ, ($p<0,05$).

Для 20 (66,7 %) жінок 3 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ в поєднанні з ЕМ) характерними були зниження базальних рівнів ЛГ та ФСГ, які мали монотонний характер протягом всього МЦ; рівні Е та П були також зниженими ($p<0,05$), хоча співвідношення прогестерон/естрадіол вказувало на наявність відносної гіперестрогенії.

Показники гормонального гомеостазу у більшості жінок 4 групи (ДЕШМ) знаходились в межах нормативних значень. При тривалому перебігу хронічного запального процесу в поодиноких випадках спостерігалась недостатність II фази, пізня овуляція та/або персистенція фолікула.

Середні рівні пролактину та тестостерону в сироватці крові у всіх обстежених не відрізнялись ($p>0,05$) від відповідних показників у обстежених 5 (контрольної) групи (табл 5.2.3).

Таблиця 5.2.3

Рівні пролактину та тестостерону в сироватці крові у обстежених жінок репродуктивного віку, М+m

Показник	Значення показника за групами пацієнток				
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	4 (n=30)	5 (n=30)
Прл, нг/мл	13,3±1,5	14,4±1,7	15,9±1,9	12,2±1,2	13,6±3,2
Т, нмоль/л	1,5±0,4	1,8±0,3	2,1±0,5	2,0±0,5	1,2±0,1

Відтак, за результатами проведених досліджень, у пацієнок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено суттєві порушення мікроекології СШ: дисбаланс мікробного пейзажу зі зниженням кількісного рівня захисної мікрофлори у 62 (68,9 %) пацієнок та проліферацією асоціацій різних представників умовно-патогенної мікрофлори та грибів р. *Candida* у 56 (62,2 %) обстежених.

У даного контингенту пацієнок зареєстровано зростання вірусного інфікування: ВПГ-II – 41,1 % та ЦМВ – 36,7 % випадків відповідно. Зареєстровано високу частоту інфекцій, що передаються статевим шляхом, наявність хламідіозу встановлено у – 31,1 % обстежених, мікоплазмозу – у 27,8 % пацієнок та уреаплазмозу – у 22,2 % жінок.

Встановлено особливості гормонального гомеостазу у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ в залежності від нозологічної форми гіперпроліферативної патології тіла матки.

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.

Виявлені дисфункціональні порушення центральної регулюючої ланки репродуктивної системи є впливовими факторами негативного впливу на фізіологічний перебіг процесу фолікулогенезу, овуляції, дозрівання та функціонування жовтого тіла. Відтак, разом з дисбалансом секреції яєчникових гормонів – вагомими етіологічними причинами порушень репродуктивного потенціалу (безплідність, невиношування) у жінок з ДЕШМ

на тлі ГЗТМ.

Отримані результати з вивчення особливості мікробіоценозу статевих шляхів та гормонального гомеостазу були враховані у подальшій розробці комплексу діагностичних та лікувальних заходів у жінок репродуктивного віку з дисплазіями епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки.

РОЗДІЛ 6

**МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДИСПЛАЗІЯМИ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ
МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ**

Для оцінки структурних змін епітелію ШМ проаналізовано результати гістологічного та імуногістохімічного дослідження 36 біоптатів ШМ у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та 12 біоптатів шийки матки у пацієнток з ДЕШМ (4 група). Показаннями до проведення біопсії ШМ були: цитологічне підтвердження цервікальних інтраепітеліальних уражень високого ступеня та наявність аномальних кольпоскопічних ознак (грубий ацетобілий епітелій, грубі пунктація та мозаїка). Результати гістологічного обстеження біоптатів ШМ наведено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Результати гістологічного обстеження біоптатів ШМ, абс.ч. (%)

Результат	Група обстежених				Всього (n=36)
	1 (n=11)	2 (n=13)	3 (n=12)	3 (n=12)	
CIN I	2 (18,2)	2 (15,4)	3 (25,0)	-	7 (19,4)
CIN II	7 (63,6)	8 (61,5)	5 (41,7)	8 (66,7)	20 (55,6)
CIN III	2 (18,2)	3 (23,1)	4 (33,3)	4 (33,3)	9 (25,0)

У 7 (19,4 %) жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ 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 при збереженні пошарового розташування і полярності епітеліальних клітин.

Проліферація базальних клітин розповсюджувалась на 1/3 епітеліального прошарку, спостерігався каріопікноз, мультинуклеація, койлоцитоз. Відмічено позитивну експресію проліферативного антигену Кі-67 (1 бал, до 10 %), встановлено нерівномірну вогнищеву експресію РЕ в ядрах плоского епітелія, експресію РП в ядрах стромальних клітин та поодиноких ядрах клітин БШПЕ ШМ (рисунки 6.1-6.5).



Рис. 6.1 Біоптат ШМ пацієнтки З., 34 роки (1 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ легкого ступеня (CIN I). Проліферація базальних клітин розповсюджується на 1/3 епітеліального прошарку багатошарового плоского епітелію ШМ (1), спостерігається каріопікноз (2), мультнуклеація (3). Епітеліоцити з перинуклеарними цитоплазматичними вакуолями (4). На поверхні багатошарового плоского епітелію наявний прошарок кератину (гіперкератоз) (5). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок.10^x. Об.40^x.

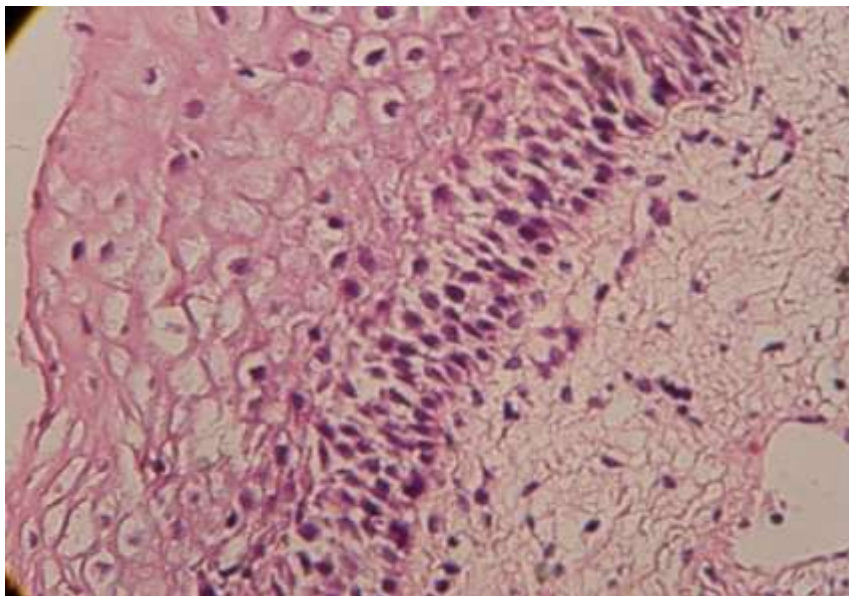


Рис. 6.2. Біоптат ШМ пацієнтки К., 32 роки (1 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ легкого ступеня (CIN I). Проліферація базалоїдних клітин розповсюджується на 1/3 епітеліального прошарку багатошарового плоского епітелію ШМ зі збереженням диференціювання клітин в його верхній частині. Каріопікноз, мультинуклеація та койлоцитоз у верхніх прошарках багатошарового плоского епітелію ШМ. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок.10^x. Об.40^x.

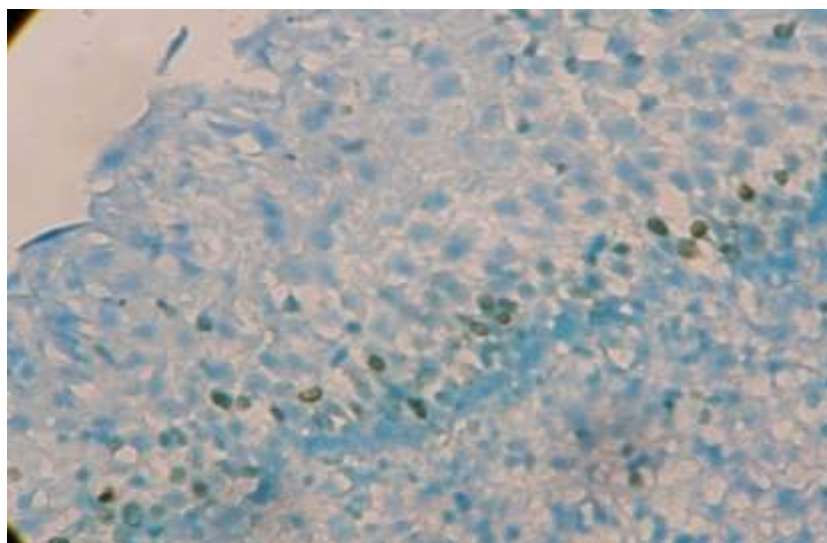


Рис. 6.3. Біоптат ШМ пацієнтки Г., 28 років (3 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ легкого ступеня (CIN I). Позитивна експресія проліферативного антигену Ki-67 (1 бал, до 10%) в ядрах клітин

поверхневого шару БШПЕ ШМ. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії проліферативного антигену Кі-67 (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія Ок.10. Об.20,

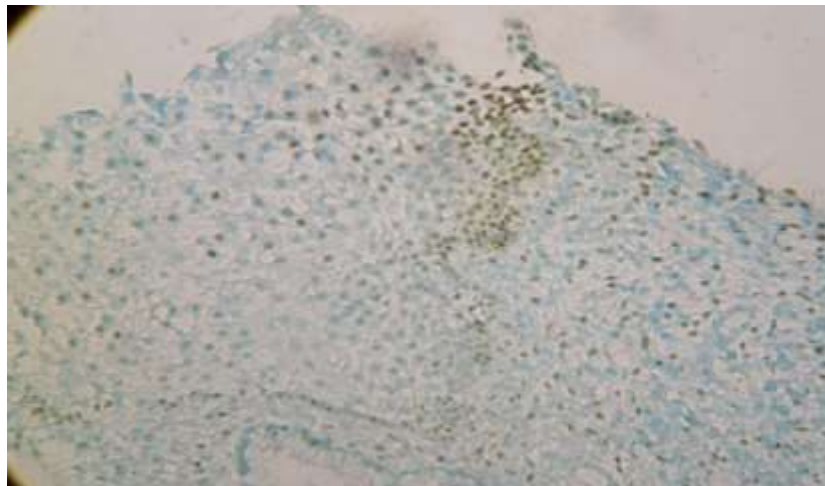


Рис. 6.4. Біоптат ШМ пацієнтки Д. 36 років (2 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ легкого ступеня (CIN I). Нерівномірна вогнищева експресія РЕ 1-2 бали, інтенсивність забарвлення 1-2 бали в ядрах багатошарового плоского епітелію ШМ. Непрямий стрептовідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції з МКАТ РЕ (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10. Об.20.

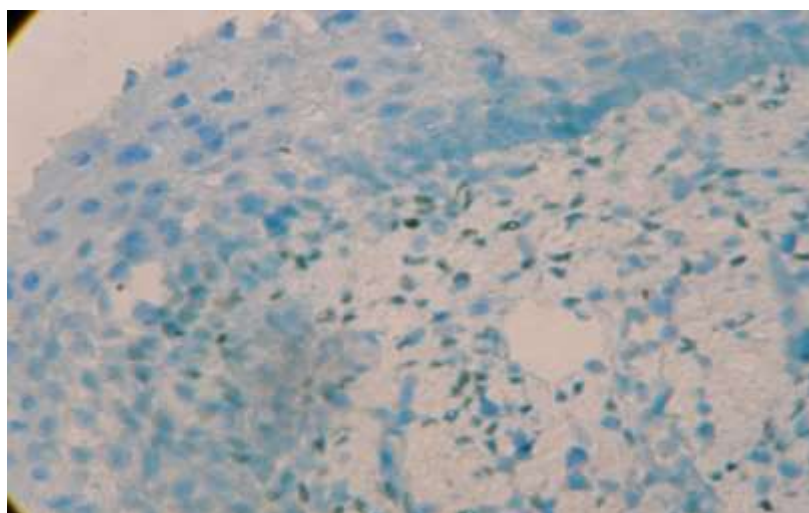


Рис. 6.5. Біоптат ШМ пацієнтки Р. 25 років (3 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ легкого ступеня (CIN I). Експресія

РП 1 бал, інтенсивність забарвлення 1 бал в ядрах стромальних та поодиноких ядрах клітин БШПЕ. Непрямий стрептовідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції з МКАТ РП (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10.Об.20.

У 20 (55,6 %) пацієток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ та у 8 (66,7 %) жінок 4 групи 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, експресію PE в поодиноких ядрах клітин БШПЕ та помірну експресію РП в ядрах клітин БШПЕ ШМ (рисунки 6.6-6.10).

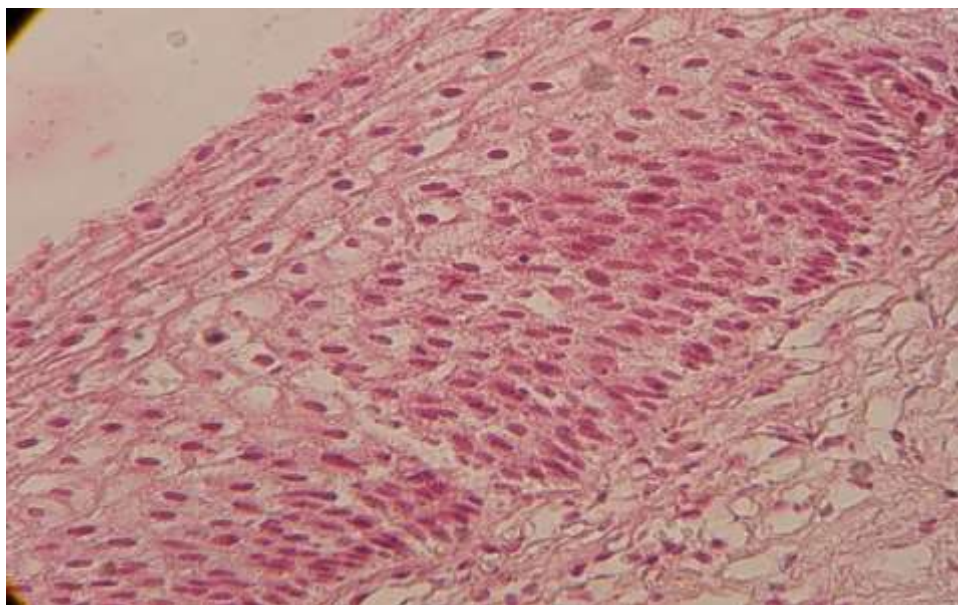


Рис. 6.6 Біоптат ШМ пацієтки Т., 32 роки (1 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ середнього ступеня (CIN II). Проліферація базальних клітин розповсюджується на 2/3 епітеліального прошарку зі збереженням диференціювання клітин в його верхній третині. Помірний клітинний поліморфізм. Койлоцитоз у верхніх прошарках

епітелію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок.10^x. Об.40^x.

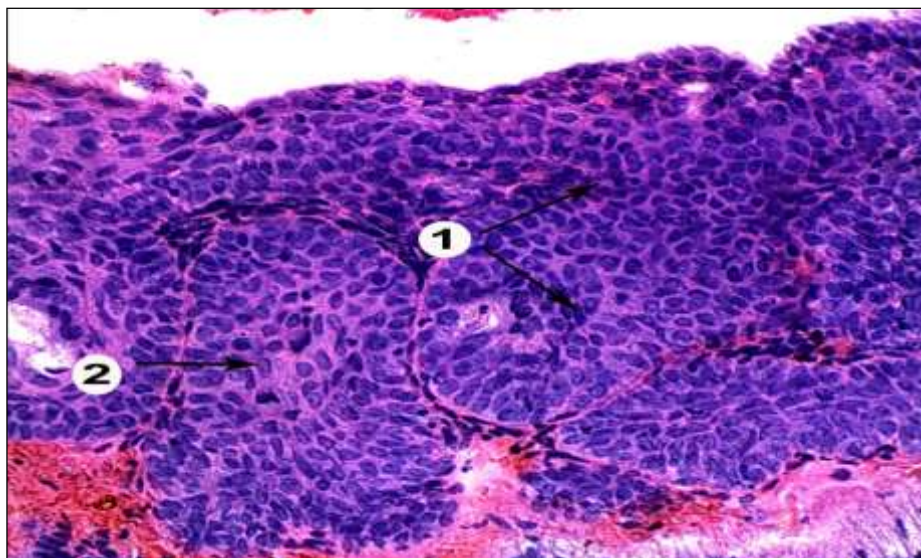


Рис. 6.7 Біоптат ШМ пацієнтки Ю., 34 роки (4 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ середнього ступеня (CIN II). Проліферація базальних клітин розповсюджується на 2/3 епітеліального прошарку (1). Помірний клітинний поліморфізм. Акантоз (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок.10^x. Об.40^x.

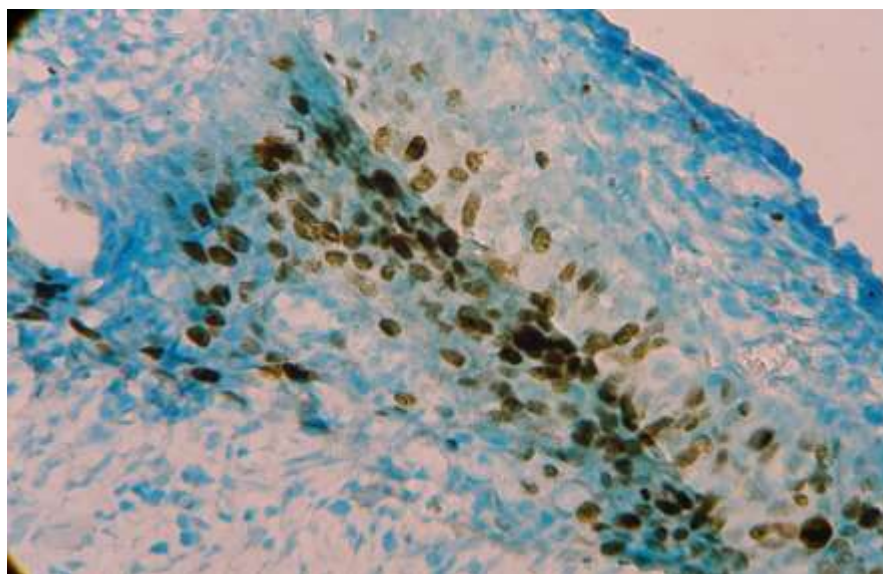


Рис. 6.8 Біоптат ШМ пацієнтки В. 36 років (3 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ середнього ступеня (CIN II). Позитивна вогнищева експресія проліферативного антигену Ki-67 (2 бали, до

50%) в ядрах епітеліоцитів 2/3 клітин БШПЕ. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії проліферативного антигену Кі-67 (імунгістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10^x. Об.20^x

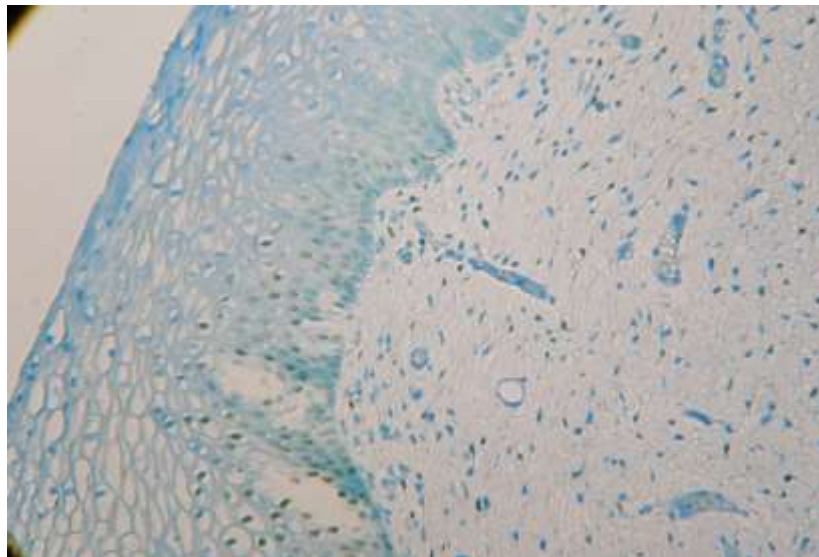


Рис. 6.9. Біоптат ШМ пацієнтки Т. 29 років (3 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ середнього ступеня (CIN II). Еспресія PE в поодиноких ядрах БШПЕ ШМ (1 бал). Непрямий стрептовідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції з МКАТ PE. Мікрофотографія. Ок.10^x. Об.20^x.

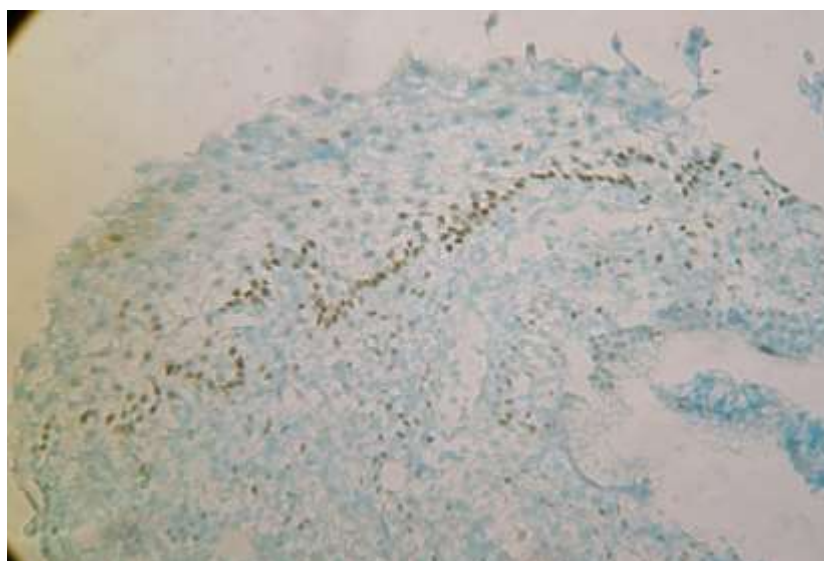


Рис. 6.10. Біоптат ШМ пацієнткм П. 34 роки (1 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ середнього ступеня (CIN II).

Помірна еспресія 1 бал, інтенсивність забарвлення 1-2 бали РП в ядрах клітин плоского епітелію ШМ. Непрямий стрептовідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції з МКАТ РП (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. $10^{\times}$. Об. $20^{\times}$.

У 9 (25,0 %) обстежених з ДЕШМ на тлі ГЗТМ та у 4 (33,3%) жінок з ДЕШМ за результатами гістологічного та імуногістохімічних досліджень було діагностовано дисплазію важкого ступеня (CIN III). Встановлено позитивну експресію (2 бали, до 50 %) проліферативного антигену Ki-67, 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 (рисунки 6.11-6.15).

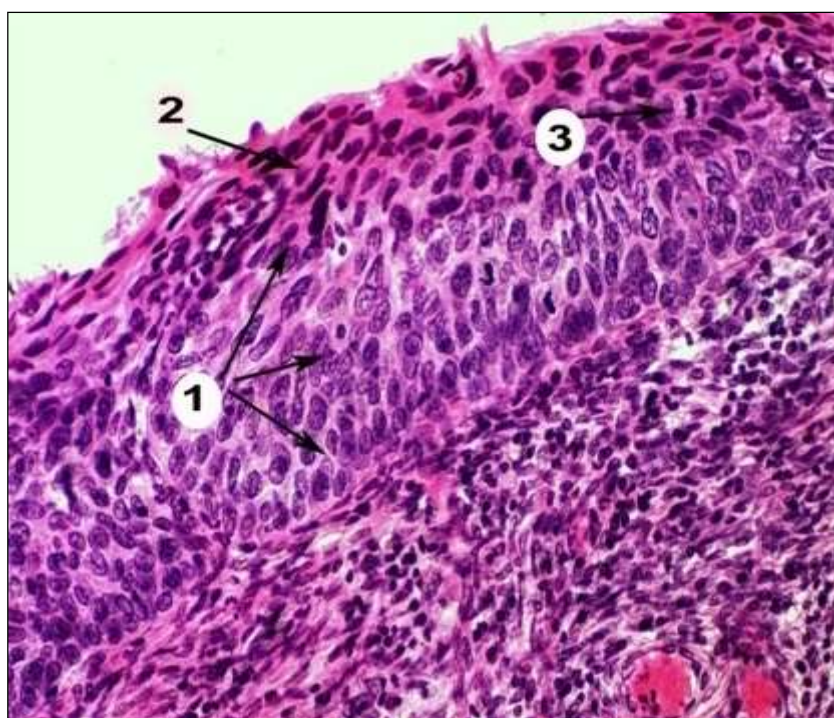


Рис. 6.11. Біоптат ШМ пацієнтки Д. 33 роки (4 група), CIN III. Проліферація базальних клітин розповсюджується практично на весь епітеліальний прошарок (1), за виключенням декількох поверхневих рядів клітин, які зберігають плоскоклітинне диференціювання (2). Виражена ядерна атипія, поліморфізм, патологічні мітози (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок. $10^{\times}$. Об. $40^{\times}$.

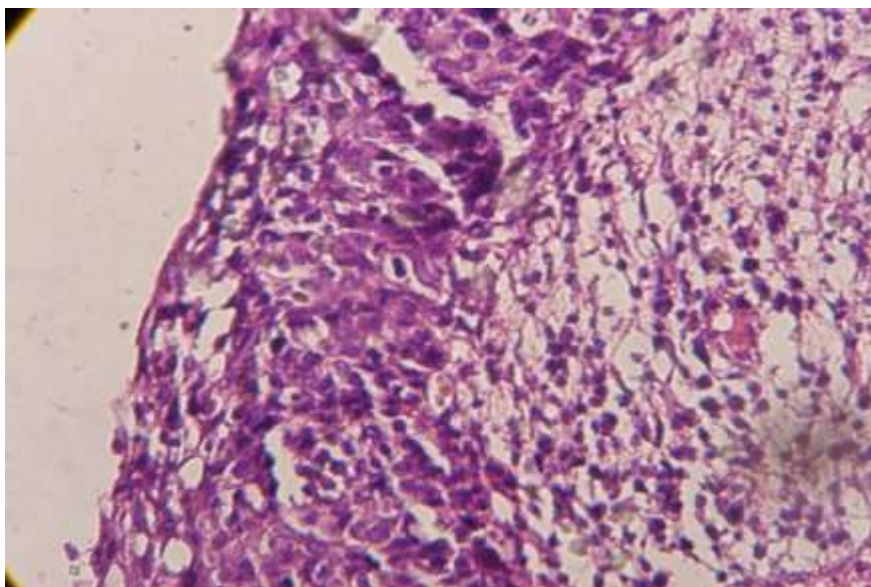


Рис. 6.12. Біоптат ШМ пацієнтки В. 33 роки (1 група). Дисплазія багатошарового плоского епітелію ШМ важкого ступеня (CIN III). Проліферація базальних клітин розповсюджується на весь епітеліальний прошарок БШПЕ ШМ. Спостерігається виражена ядерна атипія, поліморфізм, велика кількість мітозів, в т.ч. і патологічних, акантоз. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок. 10^x. Об. 40^x.

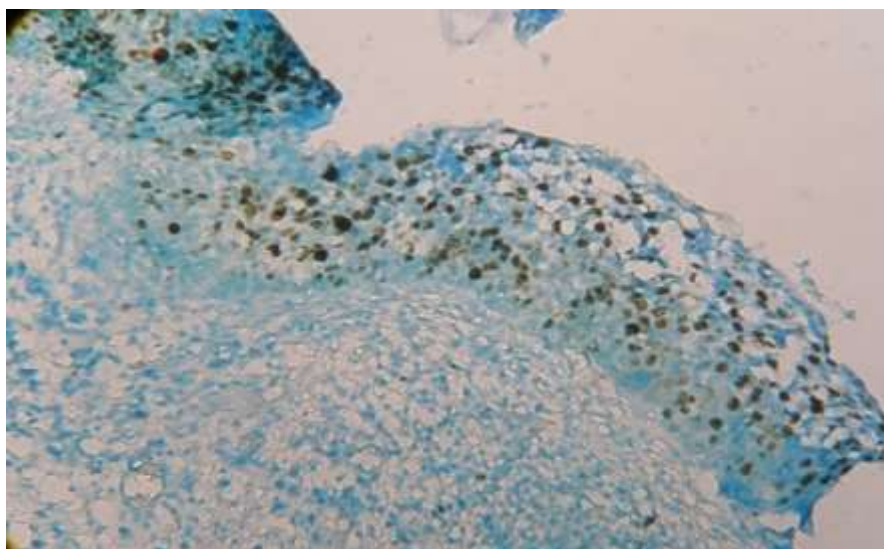


Рис. 6.13. Біоптат ШМ пацієнтки Л. 37 років (2 група), CIN III. Значна експресія проліферативного антигену Ki-67 (2-3 бали) в ядрах клітин БШПЕ ШМ. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії проліферативного антигену Ki-67 (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10^x. Об. 20^x.

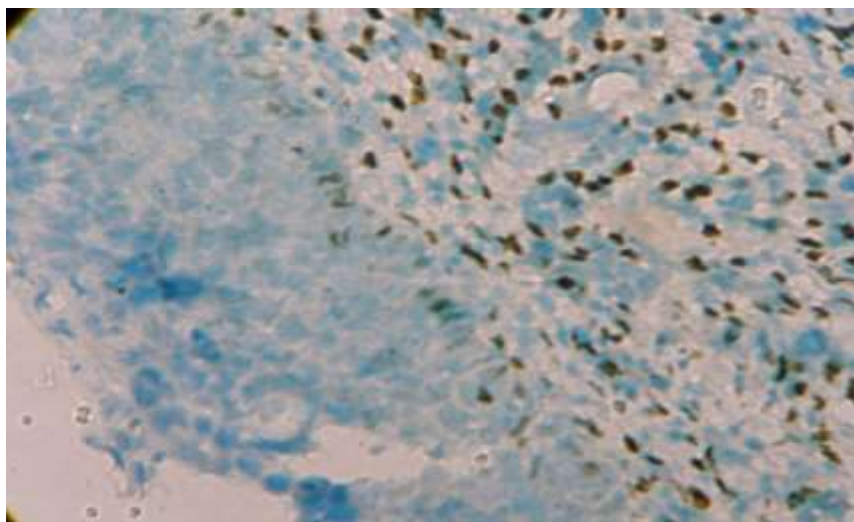


Рис. 6.14. Біоптат ШМ пацієнтки Б. 35 років (3 група), CIN III. Помірна експресія (1бал), інтенсивність забарвлення 1 бал РП в ядрах базальних клітин багатошарового плоского епітелію ШМ; виразна експресія (2 бали інтенсивність забарвлення (2-3 бали) РП в ядрах клітин стромы ШМ. Непрямий стрептовідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції з МКАТ РП (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. $10\times$. Об. $20\times$.

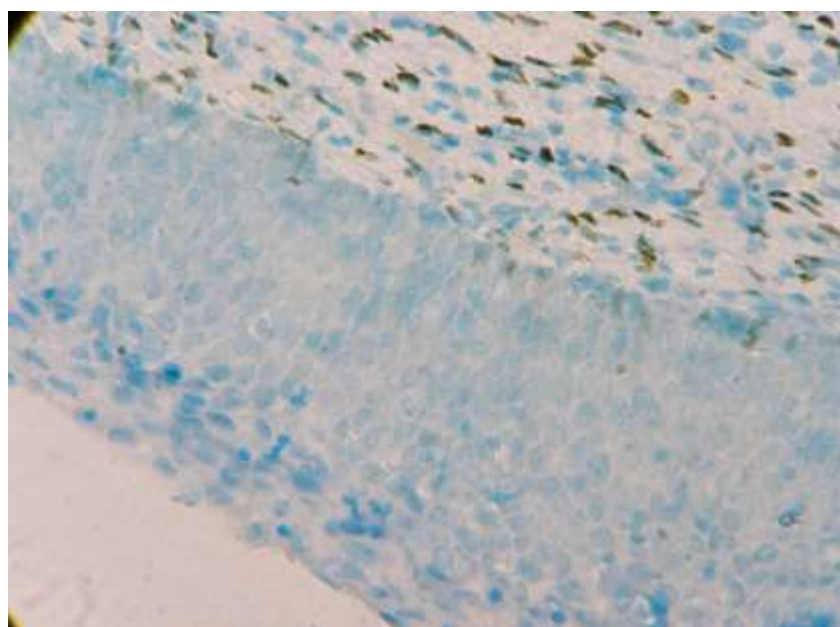
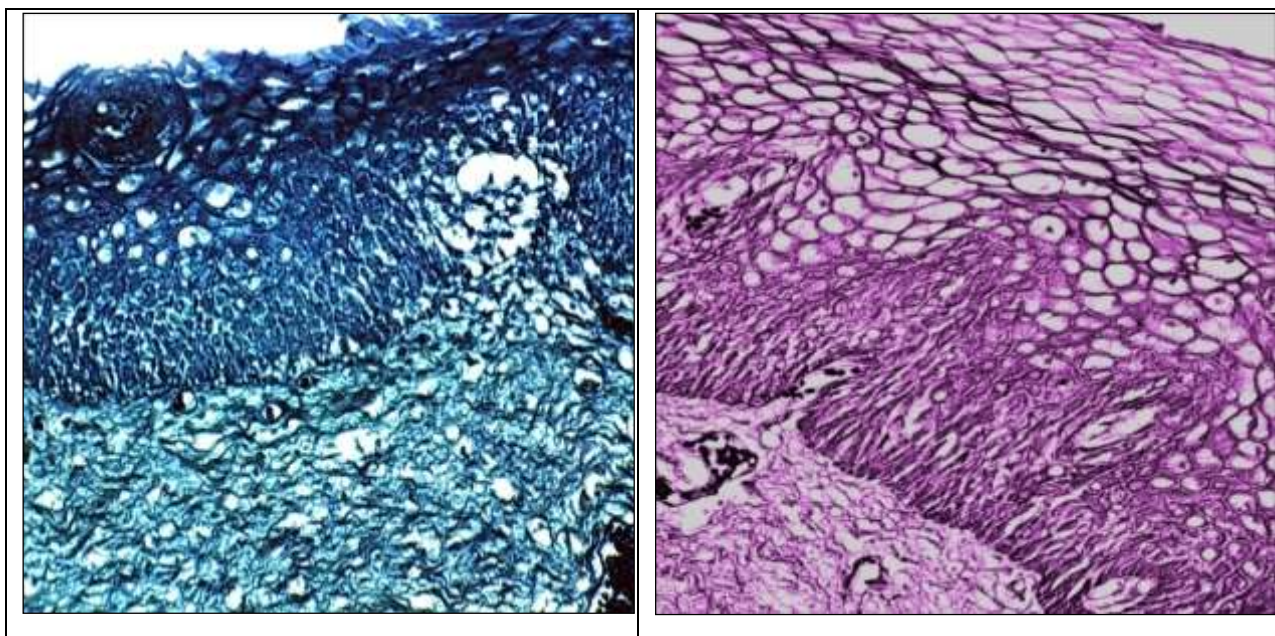


Рис. 6.15. Біоптат ШМ пацієнтки Б, 35 років (4 група), CIN III. Слабка експресія РЕ в ядрах поодиноких базальних клітин багатошарового плоского епітелію ШМ; помірна експресія (1 бал), розповсюдженість (1-2 бали) РЕ в ядрах клітин стромы ШМ. Непрямий стрептовідін-пероксидазний

метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції з МКАТ РП (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. $10\times$. Об. $20\times$.

Вільнорадикальне окислення, зокрема ОМБ, є одним з кофакторів прогресування диспластичних уражень епітелію ШМ.

В ході дослідження проаналізовано значення коефіцієнта G/V та середніх величин оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikawa) в ендотеліоцитах екзоцервіксу (рисунок 6.16, табл. 6.2).



А)

Б)

Рис. 6.16 Біоптат шийки матки пацієнтки Н., 33 років (3 група), CIN II. А). Структурні компоненти екзоцервіксу. Забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Б). Структурні компоненти екзоцервіксу. Нінгідриново-шифововська реакція на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikawa. Мікрофотографія. Ок. $10\times$. Об. $40\times$.

Таблиця 6.2

**Кількісні показники властивостей білків ендотеліоцитів
екзоцервіксу у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТ, (M±m)**

Показник	Група обстежених			
	1 (n=11)	2 (n=13)	3 (n=12)	4 (n=13)
Коефіцієнт R/B:				
CIN I	1,36±0,022•°	1,33±0,016•°	1,35±0,018•°	1,36±0,016•°
CIN II	1,68±0,018*°	1,63±0,022*°	1,60±0,020*°	1,65±0,022*°
CIN III	2,18±0,037*•	2,15±0,030*•	2,13±0,034*•	2,16±0,030*•
Оптична густина (од.опт. г.):				
CIN I	0,206±0,0087•°	0,198±0,0072•°	0,202±0,0084•°	0,206±0,0080•°
CINII	0,213±0,0050*°	0,210±0,0052*°	0,215±0,0050*°	0,218±0,0049*°
CIN III	0,227±0,0061*•	0,220±0,0050*•	0,224±0,0058*•	0,226±0,0060*•

Примітки: * - відмінність статистично значима відносно даних пацієнток з CIN I (p<0,05); • - відмінність статистично значима відносно даних пацієнток з CIN II (p<0,05); ° - відмінність статистично значима відносно даних пацієнток з CIN III.

Встановлено статистично значиму відмінність (p<0,05) зростання кількісних показників коефіцієнта G/B та середніх величин оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків ендотеліоцитів екзоцервіксу у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ відповідно до ступеня тяжкості ураження епітелію шийки матки (CIN I-III). Така тенденція вказує на посилення процесів вільнорадикального окиснення білків при прогресуванні дисплазії БШПЕ шийки матки.

Дана гістологічна оцінка стану ендометрія у 90 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. 6.3).

Таблиця 6.3

Результати гістологічного дослідження ендометрія 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)

Типова проста гіперплазія ендометрію гістологічно була верифікована у 14 (46,7 %) обстежених 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ), у 13 (43,3 %) пацієнток 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) та у 10 (33,3 %) жінок 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ), рисунок 6.17.

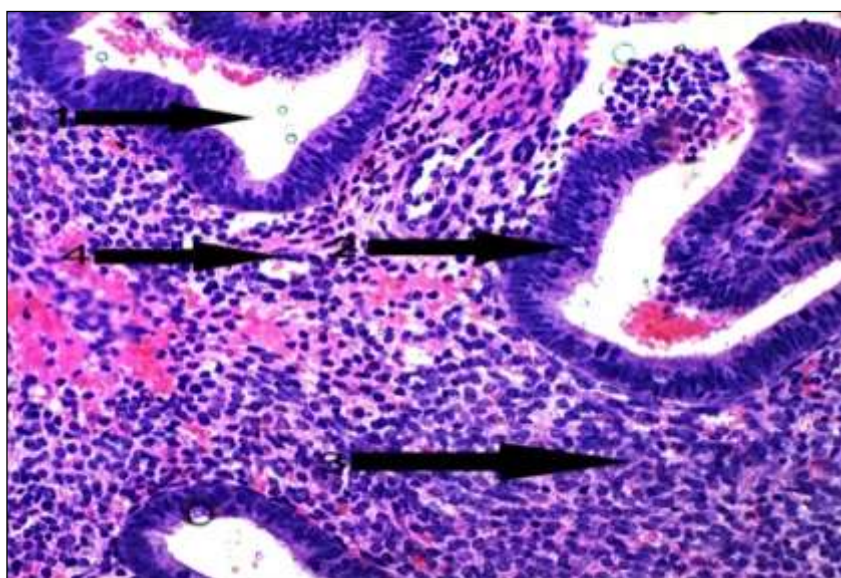


Рис. 6.17 Біоптат ендометрія пацієнтки В. 34 роки (1 група), CIN I. Проста гіперплазія ендометрію. Просвіт залоз розширений (1). Залозистий епітелій проліферативного типу. Ядра овальні, цитоплазма базофільна (2). Строма цитогенна, багата клітинами з овальними ядрами (3). Зустрічаються

поодинокі капіляри (4). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок. $10\times$. Об. $40\times$.

Типова складна гіперплазія ендометрію гістологічно була верифікована у 6 (20,0 %) жінок 1 групи, 6 (20,0 %) обстежених 2 групи та 8 (26,7 %) пацієнток 3 групи (рисунок 6. 18).

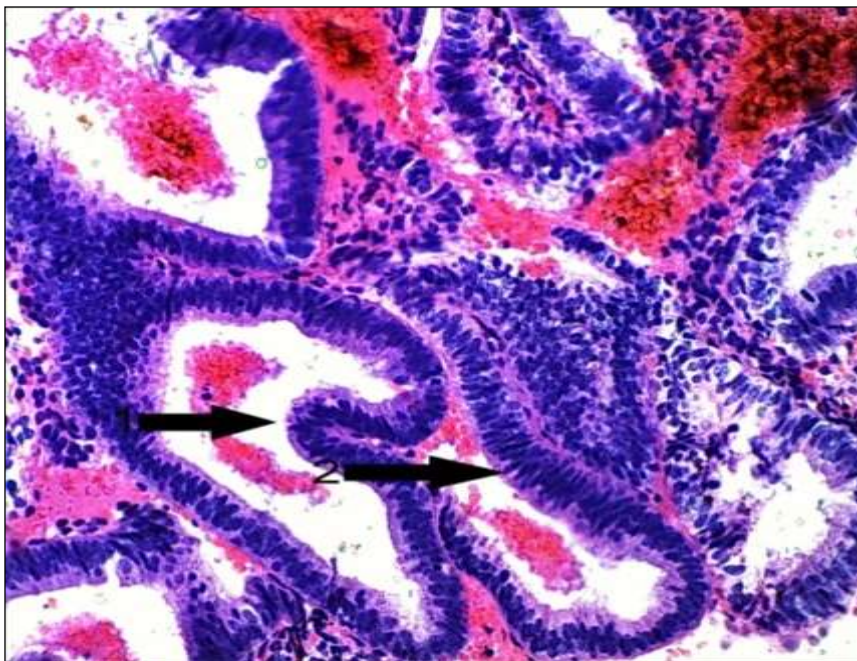


Рис. 6.18 Біоптат ендометрія пацієнтки Ц. 36 років (1 група), CIN III. Типова складна гіперплазія ендометрію. Залози галузяться, наявна складчастість у напрямку їх просвіту (1). Тенденція до компактного розташування залоз. Залозистий епітелій трьохрядовий. Ядра паличкоподібні, базофільні (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок. $10\times$. Об. $40\times$.

Поліпи ендометрія були гістологічно верифіковані у 11 (36,7 %) обстежених 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ), 8 (26,7%) пацієнток 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) та у 15 (50,0 %) жінок 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ) (рисунок 6.19, 6.20).

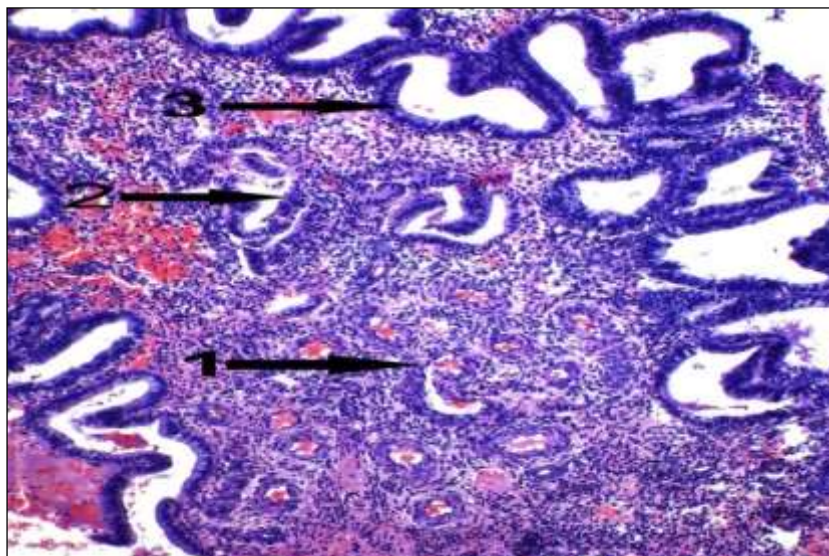


Рис. 6.19 Біоптат ендометрія пацієнтки П. 31 рік (2 група), CIN II. Залозистий поліп ендометрія. «Клубок» судин з потовщеною стінкою (1). Маткові залози нерівномірно розповсюджені, різної форми та величини (2), з наявністю вогнищ складної гіперплазії (3). Епітелій залоз проліферативного типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок.10^x. Об.40^x.

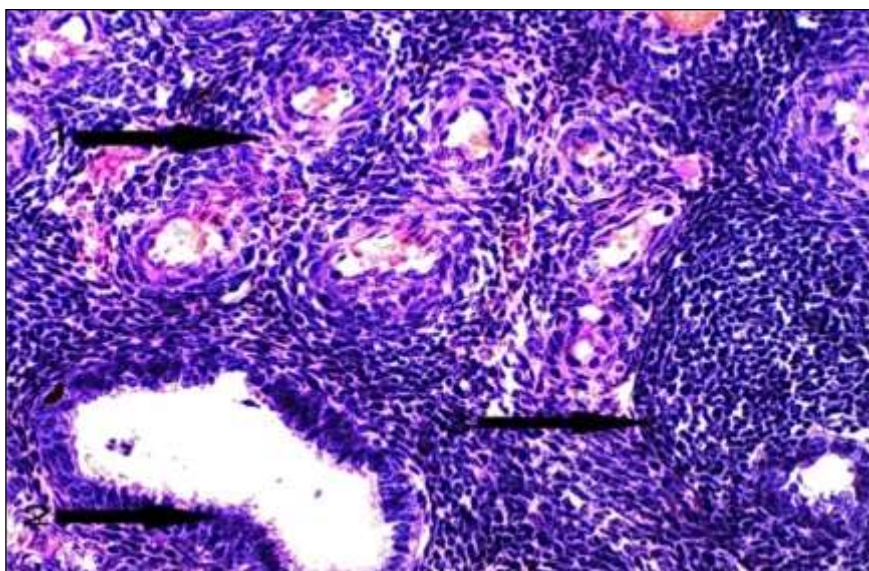


Рис. 6.20 Біоптат ендометрія пацієнтки Ю. 33 роки (3 група), CIN II. Залозисто-фіброзний поліп ендометрія. «Клубок» судин з потовщеною стінкою (1). Маткові залози різної форми. Епітелій залоз секреторного типу (2). Строма фіброзна (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Ок. 10^x. Об. 20^x.

Відтак, з метою підвищення якості діагностики стану шийки матки у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ проведено гістологічну та імуногістохімічну оцінку біоптатів шийки матки та ендометрію. На тлі інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ діагностовано глибокі зміни багатошарового плоского епітелію на всіх рівнях дослідження: гістологічному – ознаки диспластичного ураження багатошарового плоского епітелію ШМ (CIN I, CIN II, CIN III) з койлоцитарною гіперплазією; на імуногістохімічному – встановлено зростання експресії проліферативного антигену Ki-67 в ядрах БШПЕ ШМ, інтенсивності ОМБ та обмеженого протеолізу відповідно до ступеня диспластичних змін епітелію шийки матки.

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

У жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ гістологічно верифіковано наявність гіперпроліферативних процесів ендометрія: типову просту гіперплазію діагностовано у 41,1 % обстежених, типову складну – у 22,2 % пацієнток, наявність поліпів ендометрія встановано у 37,8 % випадків.

Отримані в ході наших досліджень результати стали теоретичним підґрунтям для подальшої розробки і удосконалення диференційованих методів органозберігаючого лікування ДЕШМ на тлі ГЗТМ у жінок репродуктивного віку.

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЙ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТІЛА МАТКИ

Важливим напрямком профілактики раку шийки матки є своєчасна та ефективна верифікація патологічних станів епітелію шийки матки із застосуванням цитологічного, цитоморфологічного методів обстеження та кольпоскопії, оцінки вірусно-бактеріальної контамінації статевих шляхів, результатів гістологічного та імуногістохімічного досліджень [2, 12, 23, 28, 118, 122, 132, 147, 154].

На підставі отриманих результатів, які були детально викладені та проаналізовані у попередніх розділах дисертаційної роботи, з метою підвищення ефективності лікування диспластичних уражень епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки у жінок репродуктивного віку, було розроблено та впроваджено в практику комплекс діагностично-лікувальних заходів.

Алгоритм етапності діагностики ДЕШМ на тлі ГЗТМ у жінок репродуктивного віку:

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, який включав:

I етап – проведення комплексної протизапальної (антибактеріальної, противірусної) терапії з урахуванням антибіотикограми на тлі імуномодулятора тилорон 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.

Після верифікації діагнозу та підтвердження запального процесу ОМТ, лікування жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ розпочинали з імуномодулюючої терапії, яка полягала у призначенні препарату тилорон – низькомолекулярного індуктора синтезу активації синтезу 3-х типів інтерферону [197, 199, 200]. Препарат призначали по 125 мг на добу протягом перших двох днів, потім через 48 год по 125 мг. Курс лікування становив 14 днів

Через 48 годин від початку призначення імуномодулятора розпочинали комплексну протизапальну терапію (антибактеріальну, противірусну) з урахуванням антибіотикограми на тлі антимікотичних, десенсибілізуючих та гепатопротекторних препаратів.

Ефективними у лікуванні запальних процесів ОМТ є антибактеріальні препарати системного призначення широкого спектра дії. У випадках

аеробно-анаеробної мікст-інфекції у жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ перевагу надавали фіксованій пероральній комбінації, в котрій поєднано два лікарські засоби: антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів та антипротозойний і антибактеріальний засіб – похідне 5-нітроімідазолу. Пацієнтки застосовували препарат перорально двічі на добу впродовж 7-10 днів.

У складі комплексної протизапальної терапії застосовували препарат метаболічної дії, зокрема супозиторії, котрі містять 0,2 г тіотриазоліну (ректально 1 супозиторій 2 рази на добу, курс лікування – 10 днів).

Тіатриазолін (морфоліній-3-метил-1,2,3-триазолін-5-тіоацетат) належить до групи метаболічних лікарських засобів. Препарат має протизапальну, імуномодулюючу та репаративну дію – стабілізує мембрани базофілів, тучних клітин та еозинофілів, обмежує викид медіаторів запалення, знижує вміст циркулюючих імунних комплексів, збільшує фагоцитарну активність макрофагів, стимулює регенерацію епітелія, відновлює мікроциркуляторне русло, активує білок синтезуючі процеси, підвищує ефективність базової терапії. Тіатриазолін гальмує шляхи утворення АФК та активує окиснювальне фосфорилування. В ішемізованих клітинах і тканинах тіотриазолін пригнічує процес накопичення вільних амінокислот, збільшує рівень РНК, активізує процес протеїнового синтезу, що вказує на ініціювання реакцій адаптації в клітинах, які забезпечують перебудову метаболізму в тканині в умовах гіпоксії без підвищення потреби в кисні та утворення вільних радикалів. Препарат знижує ступінь окиснювальної модифікації низки білкових структур (антиоксидантних ферментів, рецепторів, ферментів енергетичних реакцій), сприяє підсиленню синтезу факторів (антиоксидантних ферментів, факторів транскрипції, білків транспортної системи), що підвищують резистентність клітини до впливу патологічних чинників [239].

У пацієнток з верифікованими ВПГ-II та ЦМВ призначали противірусну терапію – ациклічні нуклеозиди по 500 мг 2 рази на добу, тривалість терапії становила 7 днів.

Місцева терапія полягала у санації піхви розчином бензидаміну гідрохлориду, котрий відноситься до клініко-фармакологічного класу нестероїдних протизапальних засобів для місцевого застосування з антибактеріальною дією. Препарат ефективно впливає на симптоми запалення (інгібує синтез простагландинів – швидко усуває біль, свербіж, печіння), має протинабрякову та знеболюючу дію. Антисептична активність препарату залежить від рН піхвального середовища. Не впливає на фізіологічну флору в нормальному середовищі піхви; підвищує стійкість слизової піхви до патогених збудників (цитопротекторна дія); безпечний (можливе застосування при вагітності та лактації) [240].

У складі комплексної протизапальної терапії місцево застосовували піхвальні супозиторії, котрі містять 100 мг декспантенолу та 16 мг хлоргексидину біглюконату. Призначали по 1 супозиторію піхвально двічі на добу. Курс лікування тривав 7-10 днів.

Декспантенол стимулює регенерацію слизових оболонок, нормалізує клітинний метаболізм, збільшує міцність колагенових волокон. Хлоргексидин – антисептик, що проявляє активність до грампозитивних та грамнегативних бактерій, в тому числі до *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*. Перевагою хлоргексидину є відсутність впливу на функціональну активність біфідо- та лактобацил піхвального біотопу. Піхвальні супозиторії, котрі містять 100 мг декспантенолу та 16 мг хлоргексидину біглюконату мають протизапальну та регенеруючу дію, тому даний препарат рекомендовано застосовувати для лікування гострих і хронічних вагінітів, екзо/ендоцервіцитів, у тому числі ускладнених ектопією ШМ, для лікування ерозій ШМ специфічної етіології (у складі комплексної терапії) [197].

За наявності кандидозного вульвовагініту застосовували 10 % вагінальний крем клотримазолу. Препарат має широкий спектр антимікотичної активності щодо дерматофітів, дріжджових та пліснявих грибів. Також він є активним відносно *Trichomonas*, стафілококів,

стрептококів та бактероїдів. Не пригнічує власну лактофлору. Механізм дії клотримазолу – інгібіція синтезу ергостеролу, що призводить до структурного та функціонального пошкодження цитоплазматичної мембрани патогенного збудника. Вагінальний 10 % крем клотримазолу застосовували до хірургічного втручання: один повний аплікатор (7 г крему) у піхву ввечері (перед сном) одноразово.

Одночасно проводилось обстеження та лікування статевого партнера, що було важливою передумовою ефективності лікування.

Через 4 тижні після завершення консервативного лікування, за результатами контрольних бактеріологічних та вірусологічних обстежень, елімінацію патогенів та нормалізацію мікробіоценозу підтверджено у 35 (77,8 %) пацієнток основної групи та у 29 (64,4 %) жінок групи порівняння. (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Кількісні показники біоценозу СШ жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ в динаміці лікування, (lg КУО/мл)

Вид мікроорганізмів	Групи обстежених хворих			
	Основна		Порівняння	
	до лікування (n=45)	після лікування (n=45)	до лікування (n=45)	після лікування (n=45)
1	2	3	4	5
St.saprophiticus	4,2±0,02*	2,3±0,03	4,0±0,04*	3,4±0,03
St.epidemicus	4,8±0,03*	3,4±0,02	4,9±0,05	4,4±0,02
St.epidemicus (гем.)	5,3±0,02 *	3,6±0,03	5,2±0,03	5,0±0,01
St.aureus	5,0±0,01 *	-	5,1±0,03 *	4,7±0,02
Str.viridans	4,1±0,02*	3,4±0,03	4,0±0,02	3,7±0,03
Str.faecalis	4,3±0,02*	-	4,4±0,02 *	3,6±0,04

продовження табл. 7.1

1	2	3	4	5
Str.pyogenes	4,3±0,02*	-	4,2±0,03*	3,2±0,02
Str.agalacticae	4,1±0,02*	3,6±0,04	4,0±0,03	3,9±0,02
E.coli	5,2±0,04*	2,8±0,03	5,1±0,04	4,9±0,03
E.coli (гем.)	4,3±0,02*	2,6±0,03	4,1±0,02*	3,4±0,03
Klebsiella spp.	5,1±0,02*	-	4,8±0,03	4,1±0,02
Proteus spp.	3,4±0,03*	2,0±0,04	3,5±0,02*	2,8±0,03
Cor.xerosis	3,3±0,02*	2,4±0,02	3,2±0,02	3,1±0,04
Гриби р.Candida	4,6±0,04*	3,0±0,03*	4,5±0,03	4,5±0,02
Lactobacillus	3,8±0,23*	6,2±0,03*	3,7±0,02*	5,1±0,03

Примітка. * – відмінність статистично значима відносно даних після лікування, ($p < 0,05$).

В основній групі кількісні показники висіву УПМ, після поведеного лікування, не перевищували діагностичних концентрацій ($\lg 2,4 - \lg 3,8$ КУО/мл). Частота реєстрації різних асоціацій умовно-патогенної мікрофлори зменшилась до 42,2 % випадків.

Суттєво зменшився висів грибів роду Candida – (з $\lg 4,6$ до $\lg 3,0$ КУО/мл). У більшості обстежених основної групи після лікування відновились контамінація СШ лактобактеріями, їх концентрація досягала нормативних показників ($\lg 6,2$ КУО/мл).

Розроблений комплекс терапії сприяв зменшенню частоти діагностики ВПГ-II (6,7%) та ЦМВ (4,4%), хламідіозу (2,2 %), мікоплазмозу (8,9 %), уреаплазмозу (6,7 %).

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 %) пацієнток 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 %).

Хірургічне видалення патологічно змінених осередків може ускладнити підвищена кровоточивість тканини ШМ безпосередньо під час хірургічного втручання, в період епітелізації раньової поверхні та відторгнення післяопераційного струпа. За цих умов виникає нагайна потреба застосування додаткового гемостазу.

Антифібринолітичний засіб транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін), чинить місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, менорагії) [241]. З метою лікування інтра- та післяопераційних кровотеч з тканин ШМ застосовували антифібринолітичний засіб транексамова кислота по 1,5 г тричі на добу, курс лікування склав 3 дні.

В ряді випадків, з метою додаткового гемостазу тканин ШМ також використовували стерильний кровоспинний засіб абсорбуючої дії для зовнішнього застосування, 10 г якого містять камедь рожкового дерева (9,6 г) та кальцію глюконат (0,4 г).

Після аплікаційного нанесення на кровоточиву поверхню внаслідок взаємодії з кров'ю за рахунок великої молекулярної маси молекул, які насичені гідроксильними групами, цей гемостатичний засіб утворює водневі зв'язки з водою, що призводить до агрегації формених елементів крові та факторів згортання в місці контакту з наступним утворенням кров'яного згустку [242].

З метою поліпшення регенераторних властивостей та профілактики рецидиву диспластичних змін епітелію ШМ в післяопераційному періоді застосовували відновне лікування піхвальними супозиторіями, котрі містять гіалуронову кислоту, екстракт календули (60 мг), екстракт алое (60 мг), екстракт олії чайного дерева (2 мг), олійний екстракт центели азійської (20

мг), що забезпечує їх антибактеріальну, протизапальну, генераторну та імуномодуючу дію [101]. Супозиторії застосовували інтравагінально 1 раз на добу, курс лікування становив 10 днів.

Хірургічне лікування ДЕШМ на тлі ГЗТМ було ефективним у 86,7 % жінок основної групи та у 71,1 % прооперованих пацієнток групи порівняння. Процес загоєння післяопераційної рани контролювали кольпоскопічно з 21 доби післяопераційного періоду до повної епітелізації.

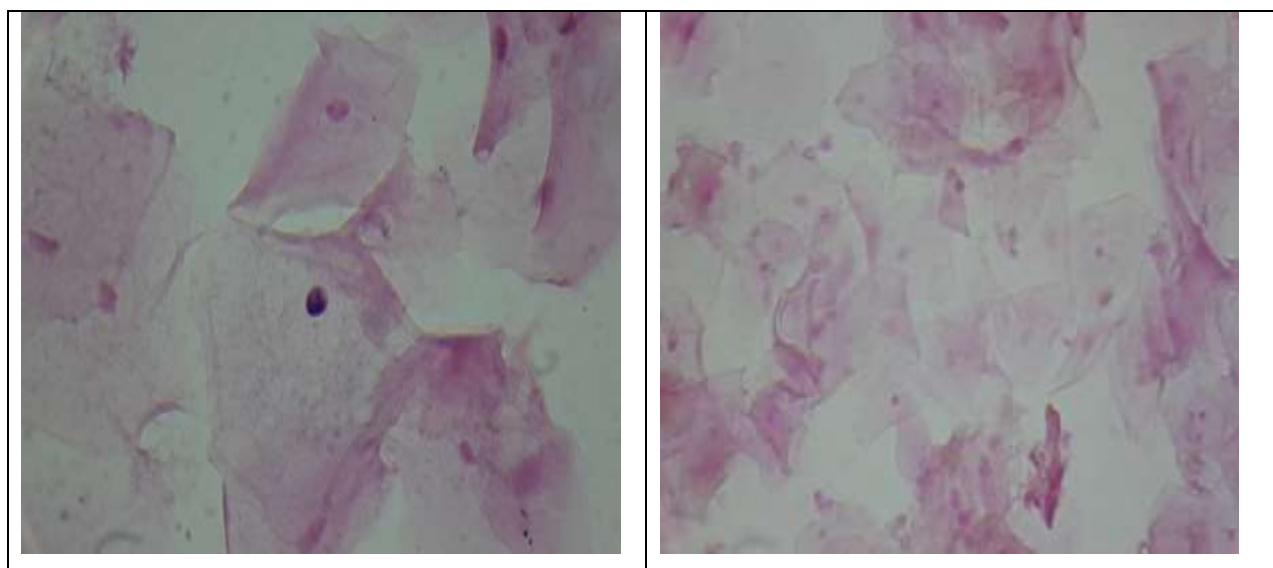
Метод детекція ДНК ВПЛ (гібридизація *in situ*) в сквамозному епітелії ШМ дозволив не тільки встановити наявність чи відсутність ДНК ВПЛ в епітеліальних клітинах ШМ, але й оцінити можливість реалізації ВПЛ онкогенного потенціалу (епісомальна чи інтрасомальна локалізація ДНК ВПЛ).

З метою контролю ефективності лікування та виключення ризику можливого рецидиву ДЕШМ (персистенція ВПЛ) проводили цитологічне дослідження та визначення наявності ДНК ВПЛ (гібридизація *in situ*) в клітинах епітелію шийки матки.

У 3 (6,7 %) жінок основної групи та у 9 (20,0 %) хворих групи порівняння встановлено наявність епісомальної локалізації ДНК ВПЛ, що вказує на вірогідну реалізацією рецидиву ДЕШМ (рис. 7.1, А)

Негативна реакція з визначення ДНК ВПЛ в диспластичних клітинах епітелію ШМ встановлена у 42 (93,3 %) прооперованих пацієнток основної групи та у 36 (80,0 %) жінок групи порівняння, що свідчило про повне видалення уражених ВПЛ тканин (рис. 7.1, Б)

Інтрасомальної локалізації ДНК ВПЛ в багатошаровомк плоскому епітелії ШМ не було зафіксовано жодної пацієнтки як основної групи, так і групи порівняння. Все вищевикладене стало підґрунтям для розробки подальшої лікувально-діагностичної тактики у жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ.



А)

Б)

Рисунок 7.1 Детекція ДНК ВПЛ (гібридизація *in situ*) в сквамозному епітелії ШМ. А) Епісомальна локалізація ДНК ВПЛ в клітинах епітелію ШМ. Б) Негативна реакція визначення ДНК ВПЛ в клітинах епітелію ШМ. Методика гібридизаційних зондів і системи гібридизації (ДАКО, Данія).

Наукові дослідження останніх років акцентують увагу клініцистів на ефективності застосування речовин рослинного походження на молекулярні ланки патологічної клітинної проліферації [13, 47, 88, 90, 91].

Індол-3-карбінол нормалізує метаболізм естрадіолу, пригнічує експресію ростових факторів, активує ферменти, котрі метаболізують канцерогени, стимулює репарацію ДНК та індукує апоптоз. Поряд з цим, Індол-3-карбінол здійснює епігенетичну регуляцію генів, які контролюють, клітинну проліферацію та сигнальну трансдукцію [90, 91].

Епігалокатехін-3-галлат блокує неоангіогенез, пригнічує матриксні металопротеїнази, які залучаються до деградації позаклітинного матриксу, посилює апоптоз пухлинних клітин за рахунок збільшення прооксидантної активації, стимулює фагоцитоз. Протизапальна дія епігалокатехін-3-галлату зумовлена пригніченням активності циклооксигенази 2-го типу та простагландинів [47, 90, 91].

З метою 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) з цитологічним та кольпоскопічним контролем стану епітелію ШМ через півтора, 6, 12 місяців після лікування.

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.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Рак шийки матки є поширеним онкологічним захворюванням репродуктивної системи. В структурі злоякісних новоутворень у жінок рак шийки матки займає друге місце, поступаючись місцем тільки раку молочної залози. Серед всієї онкогінекологічної патології у жінок віком до 30 років РШМ займає перше місце, що обумовлено високою частотою інфікування ВПЛ. Не дивлячись на розробку нових та вдосконалення існуючих методів лікування хворих на РШМ результати залишаються незадовільними, що обумовлено діагностикою патології на пізніх стадія розвитку та є свідченням неефективності заходів з первинної та вторинної профілактики даного захворювання [2, 5, 12, 118, 120].

До патологічних станів епітелію ШМ, що передують раку шийки матки, відносять дисплазії епітелію шийки матки. Доведено, що процес розвитку раку шийки матки є досить тривалим, період від передракових змін епітелію шийки матки, які не мають виражених клінічних симптомів, до інвазивного РШМ може становити 10-15 років. Своєчасна діагностика та ефективне лікування передпухлинної патології сприяє зниженню рівня захворюваності на РШМ [2, 4, 8, 40, 122, 126, 130, 147, 153, 187, 203, 207].

Незважаючи на досягнення медичної науки у вивченні патогенетичних механізмів розвитку гіперпроліферативних захворювань тіла матки (ЛМ, ЕМ та їх поєднання) багато питань залишаються кінцево не вирішеними. Зокрема, невизначеність з питань доцільності та ефективності застосування тих, чи інших методів лікування дисплазій епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативної патології тіла матки часто призводять до неадекватної тактики ведення даного контингенту пацієнток і, як наслідок, реалізації в них онкологічного процесу.

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.

Критеріями включення пацієнток у дослідження були: N 87.0 – слабо виражена ДЕШМ, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN I); N 87.1 – помірна ДЕШМ (CIN II); N 87.2 – тяжка дисплазія шийки матки, не класифікована в інших рубриках; D 25 – лейоміома матки; N 80.0 – ендометріоз матки; B 97.7 – папіломавіруси.

Критерії виключення пацієнток з дослідження: C53 – злоякісне новоутворення шийки матки; D06 – карцинома *in situ* шийки матки; D26 – інші доброякісні новоутворення матки; D27 – доброякісне новоутворення яєчника; N 85 – інші незапальні ураження матки, за винятком шийки матки; N 86 – ерозія та ектропіон шийки матки; N 88 (N 88.2; N 88.3; N 88.4; N 88.8; N 88.9) – інші незапальні ураження шийки матки; N 89 – інші незапальні ураження вагіни.

Для вирішення поставлених завдань було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 150 жінок, з них – 90 пацієнток з дисплазією епітелію шийки матки на тлі гіперпроліферативних захворювань тіла матки : 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 та ШМ.

Верифікацію діагнозів, обстеження та лікування пацієнток проводили відповідно до нормативних документів МОЗ України.

Під час виконання даної роботи застосовували клініко-параклінічні, ехографічні, імуноферментні, мікробіологічні, вірусологічні, ендоскопічні, цитологічні, імуноцитохімічні, гістологічні, імуногістохімічні, статистичні

методи дослідження.

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

Серед обстежених жінок за соціальним статусом переважали службовці – 51 (42,5 %) та робітниці – 45 (37,5 %) осіб відповідно, тоді як домогосподині зустрічались значно рідше – 24 (20,5%) жінок.

При проведенні детального аналізу основних суб'єктивних скарг жінок встановлено, що найбільш часто пацієток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) турбували патологічні білі та свербіж зовнішніх статевих органів – 43 (37,8 %) осіб, болючі менструації – 48 (53,3 %), рясні менструації – 49 (54,4 %), мажучі кров'янисті 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 відсутність бажаної вагітності – 32 (35,6 %) випадки.

Скарги на патологічні виділення із СШ відзначено у всіх жінок основних груп, проте найбільший відсоток цих скарг зафіксовано у пацієток 3 та 2 груп – 13 (43,3 %) та 12 (40%) випадків відповідно.

Подібну тенденцію у співвідношенні симптомів спостерігали і що до решти суб'єктивних проявів захворювання – болючих, рясних менструацій, хронічного тазового болю, болючих відчуттів пов'язаних зі статевим актом, до або післяменструальних мажучих кров'янистих виділень, які найчастіше зустрічались у обстежених 3 групи – ДЕШМ на тлі ЛМ в поєднанні з ЕМ.

Безплідність найбільш часто зустрічалась серед пацієток 3, 2 та 1 груп – 13 (43,3 %), 11 (36,7 %) та 8 (26,7) осіб, відповідно, тоді як у жінок з ДЕШМ без патології матки (4 група) – лише у 4 (13,3) випадках.

Відтак, під час оцінки скарг обстежених жінок репродуктивного віку не зареєстровано специфічних симптомів, характерних для ДЕШМ.

Встановлено, що у даного контингенту пацієнток домінуючими клінічними проявами захворювання були: патологічні білі, рясні та болючі менструації, хронічний тазовий біль, болючі відчуття пов'язані зі статевим актом, мажучі кров'янисті виділення до або після менструації, безплідність. Наявні симптоми, як правило, зумовлені супутньою патологією ОМТ.

Вік менархе пацієнток в середньому становив $14,1 \pm 3,0$ років. У 62,2 % жінок основних груп менструації розпочались у віці 12-13 років.

У обстежених пацієнток виявлено різноманітні порушення менструального циклу: нерегулярний менструальний цикл – 15 (16,7 %), гіперполіменорея – 49 (54,4 %), дисменорея – 48 (53,3 %), перименструальні мажучі виділення – 32 (35,6 %), аномальні маткові кровотечі – 9 (10,0 %).

Найбільший відсоток порушень МЦ встановлено у пацієнток з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ (3 група) та у жінок з ДЕШМ на тлі ЕМ (2 група).

Одним з вагомих факторів, котрий призводить до виникнення патології шийки та тіла матки є особливості сексуальної поведінки. Ранній статевий дебют відмітили 38 (42,2 %) пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Серед даного контингенту 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 %) пацієнток. Решта (30,0 %) обстежених не застерігалась від вагітності.

Аналіз гінекологічної патології в анамнезі у пацієнток із ДЕШМ на тлі ГЗТМ виявив високу частоту хронічних запальних захворювань органів малого таза. Наявність доброякісної патології шийки матки запального генезу в анамнезі встановлено у 11 (36,7 %) пацієнток з ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ (3 група), у 10 (33,3 %) жінок з ДЕШМ (4 група), у 6 (20,0) обстежених з ДЕШМ на тлі ЕМ та у 4 (13,3) хворих з ДЕШМ на тлі ЛМ (1 група).

У пацієнток основних (1-3) груп встановлено наявність в анамнезі вагініту – 39 (43,3 %) випадків, хронічних запальних захворювань матки та придатків – у 37 (41,1 %) хворих та у 39 (43,3 %) обстежених відповідно, з приводу чого їм неодноразово проводилась антибактеріальна та противірусна терапія.

Однак, слід зазначити, що одночасно були обстежені та проліковані лише третина статевих партнерів пацієнток 1-4 груп, що, ймовірно призвело до реінфікування та розвитку резистентності вірусно-бактеріальної мікрофлори СШ у обстежених жінок. Цими фактами можна пояснити тривалість та неефективність подальшого лікування переважної більшості пацієнток.

Лікування гормональними препаратами (комбіновані оральні контрацептиви, гестагени) отримували 6 (20,0 %) пацієнток 1 групи, 11 (36,7 %) обстежених 2 групи та 12 (40,0 %) пацієнток 3 групи. Тривалість гормонального лікування склала від 3 до 6 місяців. Санаторно-курортне лікування отримували 14 (46,7 %) жінок 4 групи.

За результатами детального аналізу відмічено обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез у 59 (65,6 %) жінок основних (1-3) груп. Наявність в анамнезі артифіційних абортів встановлено у 37 (41,1 %) обстежених, вагітностей, що не розвивались – у 13 (14,4 %), мимовільних викиднів – у 15 (16,7 %), оперативних втручань з приводу пухлиноподібних уражень яєчників та апендектомій – у 7 (7,8 %) та у 8 (8,9 %) пацієнток відповідно.

В анамнезі жінок з ДЕШМ (4 група) встановлено наявність артифіційних абортів у 9 (30,0 %) обстежених, вагітностей, що не розвивались – у 3 (10,0 %) випадках, оперативних втручань з приводу позаматкових вагітностей та апендектомій – у 3 (10,0 %) та у 6 (20,0 %) пацієнток, відповідно.

Під час збору анамнезу звертали увагу на наявність шкідливих звичок у обстежених жінок: на зловживання палінням тютюну (10 та більше цигарок

на день) вказали 4 (13,3 %) пацієнтки 1 групи, 8 (26,7 %) жінок 2 групи, 7 (23,3 %) обстежених 3 групи та 11 (36,7 %) хворих 4 групи.

В структурі дитячих захворювань в анамнезі обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ переважали вітряна віспа, паротит, краснуха, кір, часті ГРВІ. У цих пацієнток 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 пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено високу частоту доброякісних (48,9 %) та злоякісних пухлин тіла матки, молочних залоз, шлунково-кишкового тракту (19,4 %).

За результатами первинного огляду встановлено, що загальний стан всіх обстежених жінок був задовільним. Гінекологічний огляд виявив гіперемію слизової оболонки піхви та дефекти епітелію ШМ у всіх пацієнток досліджуваних (1-4) груп. За результати бімануального дослідження збільшення розмірів тіла матки до 8 тижнів вагітності, її неоднорідність та бугристість діагностовано у 73 (81,1%) жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ, у решти обстежених пацієнток цих груп розміри матки не перевищували нормативні показники.

Тяжистість в ділянці придатків матки була встановлена у 61 (66,7 %) пацієнтки з ДЕШМ та ГЗТМ (1-3 групи) і у 20 (66,7 %) жінок з ДЕШМ (4 група). Ознаки спайкового процесу органів малого таза спостерігалися у 57 (63,3 %) обстежених основних (1-3) груп та у 21 (70,0 %) жінки групи порівняння.

У обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ встановлено характерні цитологічні ознаки інфікування епітелію ШМ високоонкогенними штамами ВПЛ (койлоцитоз, дво- та багатоядерні клітини, кератиноцити, паракератоз, амфотілія цитоплазми).

Запальний тип мазка був виявлений у 82,2 % обстежених жінок основних (1-3) груп та у 80,0 % пацієток 4 групи. На тлі еозинофільних та нейтрофільних лейкоцитів, фагоцитарних нейтрофілів, лімфоцитів, плазматичних клітин, гістіоцитів, макрофагів та значної кількості мікрофлори візуалізувались клітини плоского ШМ із незначним дискаріозом, збереженням округлої форми та рівних контурів хроматину ядер. Визначались поодинокі епітеліальні клітини уражені ВПЛ зі світлою зоною навколо ядра «перинуклеарним гало».

У 61 (67,8 %) пацієток цитологічно підтверджено наявність цервікальних інтраепітеліальних уражень низького ступеня (LSIL) та у 29 (32,2 %) обстежених – цервікальних інтраепітеліальних уражень високого ступеня (HSIL).

У 37 (41,1 %) обстежених жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 група) та 14 (46,7 %) обстежених з ДЕШМ (4 група) виявлено цитологічні ознаки інфікування ВПГ-II: наявність багатоядерних епітеліоцитів великих розмірів з характерним «скупченням» ядер, сімпластів та гігантських одноядерних клітин з множинними внутрішньоядерними включеннями неправильної форми.

Аналіз результатів досліджень засвідчив: у 61 жінки з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та LSIL цитологічні ознаки інфікування ВПГ-II були встановлені у 41,0 % випадків, а при обстеженні 29 пацієток цих груп з HSIL – у 60,0 % хворих. Серед 20 жінок 4 групи з LSIL цитологічні ознаки інфікування ВПГ-II були виявлені у 35,0 % випадків, а у 10 пацієток 4 групи з HSIL – у 63,6 % обстежених.

З метою оцінки ризику прогресування LSIL, асоційованих з ПБІ, було проведено імуноцитохімічне визначення експресії капсидного білка L1 у 61 пацієтки з LSIL на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та у 20 обстежених з цервікальними інтраепітеліальними ураженнями низького ступеня (4 група). Встановлено наявність експресії капсидного білка L1 ВПЛ у 83,6 % жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ та у 80,0 % пацієток з ДЕШМ (4 група), що вказує на ймовірну

елімінацію ВПЛ у даного контингенту обстежених.

Імуноцитохімічно виявлено експресію білка p16NK4a в ядрах БШПЕ ШМ відповідно до ступеня тяжкості диспластичних змін епітелію ШМ.

Обстежені жінки знаходились у репродуктивному віці, у 72 (60,0 %) з них кольпоскопічно діагностовано наявність зони трансформації II типу.

У 39 (32,5 %) пацієнток встановлено наявність зони трансформації I типу, а у 9 (7,5 %) хворих – зони трансформації III типу.

Кондиломи та поліпи ЦК були виявлені відповідно у 10 (11,1 %) обстежених та у 7 (7,8 %) жінок основних (1-3) груп. У жінок 4 групи кондиломи були діагностовано у 4 (13,3 %) пацієнток, поліпи ЦК – у 3 (10,0 %) випадках.

Порушення впорядкованості розміщення термінальних судин в стромі ШМ, покритої БШПЕ обумовлювало появу певних кольпоскопічних картин. Кольпоскопічна картина «пунктуація» була обумовлена наявністю капілярів стромы, котрі проникали в епітелій ШМ. «Стиснення» між островцями БШПЕ стромы ШМ та її капілярів кольпоскопічно мало вигляд «бруківки». Такі зміни трактувались як «мозаїка».

У пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) кольпоскопічно встановлено наявність аномальних кольпоскопічних ознак: ацетобілий епітелій – у 87 (96,7 %) жінок, мономорфна мозаїка та пунктуація – у 62 (68,9 %) обстежених.

У жінок 4 групи (ДЕШМ) кольпоскопічно встановлено наявність ацетобілого епітелію – у 28 (93,3 %) пацієнток, мономорфної мозаїки та пунктуації – у 45 (51,1 %) обстежених.

Поліморфні мозаїка та пунктуація були кольпоскопічно виявлені у 30 (33,3 %) пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та у 10 (11,1 %) жінок з ДЕШМ (4 група).

Проста лейкоплакія була кольпоскопічно діагностована при обстеженні 16 (17,8 %) жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ та у 5 (16,7 %) пацієнток з ДЕШМ

(4 група). Наявність грубої лейкоплакії було діагностовано у 3,3 % обстежених 1-3 групи, та у 6,7 % хворих 4 групи.

Патологічні зміни епітелію ШМ частіше візуалізувались в I та II зонах – у 72 (60,0 %) та 39 (32,5 %) обстежених, рідше в III зоні – у 9 (7,5 %) жінок.

У 39 (32,5) пацієнток з HSIL при кольпоскопічному дослідженні виявлялись чіткі межі щільного ацетобілого епітелію, грубі мозаїка та пунктуація. У обстежених 4 групи (ДЕШМ) ці патологічні відхилення кольпоскопічно були діагностовані у 10 (33,3 %) пацієнток.

При обстеженні жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ (1-3 групи) та пацієнток з ДЕШМ (4 група) виявлені дисбіотичні порушення СШ. Так, проміжний тип дисбіозу було діагностовано у 6 (20,0 %) жінок 1 групи (ДЕШМ на тлі ЛМ), у 5 (16,7 %) пацієнток 2 групи (ДЕШМ на тлі ЕМ) та у 4 (13,3 %) обстежених 3 групи (ДЕШМ на тлі поєднання ЛМ та ЕМ).

За результатами обстеження проміжний тип дисбіозу було виявлено у 5 (16,7 %) пацієнток 4 групи (ДЕШМ).

У жінок 1 групи неспецифічний вагініт виявлено у 14 (46,7 %) випадках, а бактеріальний вагіноз – у 11 (36,7 %) обстежених. У пацієнток 2 групи наявність неспецифічного вагініту встановлено у 12 (40,0 %) обстежених, а бактеріального вагінозу – у 13 (43,3 %) пацієнток.

У обстежених 3 та 4 груп неспецифічний вагініт було виявлено у 11 (36,6 %) та у 13 (43,3 %) випадків відповідно. Встановлено наявність бактеріального вагінозу у 15 (50,0 %) жінок 3 групи та у 12 (40,0 %) пацієнток 4 групи.

У пацієнток з ДЕШМ на тлі ГЗТМ зміни мікробного пейзажу асоціювались з достовірним зниженням кількісного рівня захисної мікрофлори у 62 (68,9 %) пацієнток 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 %) пацієнток 3 групи.

Частота діагностики гарднерельозу у жінок з ДЕШМ на тлі ГЗТМ досягала 37,8 % випадків. У даного контингенту пацієнток зареєстровано зростання вірусного інфікування: ВПГ-II – 41,1 % та ЦМВ – 36,7 % випадків відповідно, а також високу частоту ППШ. Зокрема, наявність хламідіозу встановлено у – 31,1 % обстежених, мікоплазмозу – у 27,8 % пацієнток та уреapлазмозу – у 22,2 % жінок.

За результатами ультразвукового дослідження структура ШМ у 58 (64,4 %) пацієнток 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.

Розміри ШМ коливались в залежності від репродуктивного анамнезу пацієнток і були дещо більшими у жінок, що народили природним шляхом. Під час ультразвукового дослідження на 9-11 день МЦ визначались потовщення ендочервіксу, підвищення його ехогенності та розширення ЦК до 2-3 мм у 75 (62,5 %) жінок 1-4 груп.

За результатами комплексної ультразвукової діагностики з використанням сучасних методик (кольорове та енергетичне доплерівське картування) не встановлено особливостей васкуляризації ШМ у обстежених пацієнток. Рівномірне розміщення судинних елементів свідчило про доброякісний характер патологічного процесу.

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 %) пацієнток 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 пацієнток 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, наявність нерівних контурів ендометрію 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 $8,0 \pm 2,6$ см³. 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.

Для 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 естрогені та П також були зниженим 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 ендометрію у жінок репродуктивного

віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ. Довжина матки за зондом у жінок основних груп не мала достовірної різниці, при цьому у жінок 1 та 3 груп зафіксовано її максимальне значення – до 9 см. У 52 (57,7 %) випадках у пацієнток основних (1-3) груп візуалізувалась складчастість слизової оболонки ЦК та в 11 (12,2 %) випадках встановлено наявність поліпів на рівні верхньої та середньої третин цервікального каналу. Деформацію порожнини матки виявили у лише у 2 (2,1 %) жінок з ДЕШМ на тлі ЛМ за наявності інтрамурально-субмукозних вузлів.

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

Для оцінки структурних змін епітелію ШМ проаналізовано результати гістологічного та імуногістохімічного дослідження 36 біоптатів ШМ пацієнток 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 %)

У 20 (55,6 %) пацієнток 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.

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.

Відтак, експресія проліферативного антигену Ki-67 підвищувалась відповідно до зростання ступеня диспластичного ураження клітин багатошарового плоского епітелію шийки матки.

За наявності CIN I встановлено нерівномірну вогнищеву експресію PE в ядрах клітин БШПЕ ШМ, експресію РП в ядрах стромальних клітин ШМ та поодиноких ядрах клітин БШПЕ шийки матки, при CIN II – експресію PE в поодинокій ядрах клітин БШПЕ та помірну експресію РП в ядрах клітин багатошарового плоского епітелію шийки матки.

Для CIN III характерними були: помірна експресія РП та слабка експресія PE в ядрах базальних клітин БШПЕ ШМ, виразна експресія РП та помірна експресія PE в ядрах клітин строми шийки матки.

Вільнорадикальне окиснення, зокрема ОМБ, є одним з кофакторів реалізації диспластичних та неопластичних 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), $p < 0,05$.

Розроблено алгоритм етапності діагностики ДЕШМ на тлі ГЗТМ у жінок репродуктивного віку:

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 пацієнток (основна група) отримували розроблений діагностично-лікувальний комплекс.

Групу порівняння склали 45 пацієнток, лікування яких проводилось у відповідності до нормативних документів МОЗ України.

За умов верифікації діагнозу та підтвердження запального процесу ОМТ, лікування жінок репродуктивного віку з ДЕШМ на тлі ГЗТМ розпочинали з імуномодулюючої терапії. Імуномодулятор тиролон застосовували по 125 мг на добу протягом перших двох днів, потім через 48 год по 125 мг. Курс лікування становив 14 днів. Через 48 годин від початку призначення імуномодулятора розпочинали комплексну протизапальну терапію (антибактеріальну, противірусну) з урахуванням антибіотикограми на тлі антимікотичних, десенсибілізуючих та гепатопротекторних препаратів.

У складі комплексної протизапальної терапії застосовували препарат метаболічної дії, зокрема супозиторії, котрі містять 0,2 г тіотриазоліну (ректально 1 супозиторій 2 рази на добу, курс лікування – 10 днів).

Місцева терапія полягала у санації піхви розчином бензидаміну гідрохлориду, котрий відноситься до нестероїдних протизапальних засобів місцевого застосування з антибактеріальною дією.

Також місцево застосовували піхвальні супозиторії, котрі містять 100 мг декспантенолу та 16 мг хлоргексидину біглюконату. Призначали по 1 супозиторію піхвально двічі на добу. Курс лікування тривав 7-10 днів.

За наявності кандидозного вульвовагініту застосовували 10 % вагінальний крем клотримазолу

Одночасно проводилось обстеження та лікування статевого партнера, що було важливою передумовою ефективності лікування.

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

В основній групі кількісні показники висіву УПМ, після поведеного лікування, не перевищували діагностичних концентрацій (lg 2,4 - lg 3,8 КУО/мл). Частота реєстрації різних асоціацій умовно-патогенної мікрофлори зменшилась до 42,2 % випадків.

Суттєво зменшився висів грибів роду *Candida* – (з lg 4,6 до lg 3,0 КУО/мл). У більшості обстежених основної групи після лікування відновились контамінація СШ лактобактеріями, їх концентрація досягала нормативних показників (lg 6,2 КУО/мл).

Розроблений комплекс терапії сприяв зменшенню частоти діагностики ВПГ-II (6,7%) та ЦМВ (4,4%), хламідіозу (2,2 %), мікоплазмозу (8,9 %), уреapлазмозу (6,7 %).

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 %) пацієнток 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).

Метод детекції ДНК ВПЛ (гібридизація *in situ*) в сквамозному епітелії ШМ дозволив не тільки встановити наявність чи відсутність ДНК ВПЛ в епітеліальних клітинах ШМ, але й оцінити можливість реалізації ВПЛ онкогенного потенціалу (епісомальна чи інтрасомальна локалізація ДНК ВПЛ).

Негативна реакція з визначення ДНК ВПЛ в диспластичних клітинах епітелію ШМ встановлена у 42 (93,3 %) прооперованих пацієнток основної групи та у 36 (80,0 %) жінок групи порівняння, що свідчило про повне видалення уражених ВПЛ тканин. У 3 (6,7 %) жінок основної групи та у 9 (20,0 %) хворих групи порівняння встановлено наявність епісомальної локалізації ДНК ВПЛ, що пов'язано з вірогідною реалізацією рецидиву ДЕШМ. Наявність інтрасомальної локалізації ДНК ВПЛ в багатошаровому плоскому епітелії ШМ не було зафіксовано у жодної з пацієнток як основної групи, так і групи порівняння.

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.

Застосований метод хірургічного лікування ДЕШМ на тлі ГЗТМ був ефективним у 86,7 % жінок основної групи та у 71,1 % прооперованих пацієнток групи порівняння.

З метою 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).

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 дисплазій 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 гіперполіферативними захворюваннями тіла матки домінуючими клінічними проявами захворювання були: патологічні білі (37,8 %), рясні менструації (54,4 %), болючі менструації (53,3 %), мажучі кров'яністі 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 % 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.

4. У пацієнток 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 %), уреаплазмоз (22,2 %).

5. У жінок з дисплазією епітелію шийки матки на тлі лейоміоми матки переважав овуляторний менструальний цикл (73,3 %); у пацієнток 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 пацієнток 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 пацієнток 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 %), вогнищеві поодинокі та/або численні

поліповидні розростання (37,8 %).

7. Легка дисплазія багат шарового 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 % пацієнток 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 PE в ядрах базальних клітин БШПЕ ШМ, виразну експресію РП та помірну експресію PE 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Подольский В.В. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине / В.В. Подольский, И.Б. Вовк, А.Г. Корнацкая // Здоровье женщины. – 2010. – № 4. – С. 121-126.
2. Жилка Н.Я. Епідеміологія раку шийки матки в Україні / Н.Я. Жилка, Т.В. Зайкова // Україна. Здоров'я нації. – 2012. – № 4. – С. 40-47.
3. Гойда Н.Г. Основні досягнення виконання Державної програми "Репродуктивне здоров'я нації" за 2005-2015 рр. / Н.Г. Гойда, Р.О. Моїсеєнко, Г.П. Майструк // Здоровье женщины. – 2016. – № 4. – С. 14-16.
4. Воробйова Л.І. Проблеми патології шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури / Л.І. Воробйова, Н.Я. Жилка, Т.В. Зайкова // Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України. – 2012. – № 2. – С. 14-16.
5. Епідеміологія та чинники ризику дисплазії й раку шийки матки / В.О. Потапов, О.В. Шпонька, Л.П. Гавриш, О.О. Білодід // Мед.-соц. пробл. сім'ї. – 2013. – Том18, № 3. – С. 55-62.
6. Tsikouras P. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging / P. Tsikouras, S. Zervoudis, B. Manav // J. BUON. – 2016 Mar-Apr. – Vol. 21 (2). – P. 320-325.
7. Эволюционные особенности симбиоза неопластических процессов, индуцированных вирусом папилломы человека, и иммунной системы и возможность их супрессировать / В.А. Товстановская, И.А. Сахарова, О.Ю. Крук, В.Н. Куш // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С.175-179.
8. Schiffman M. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer / M. Schiffman, N. Wentzensen // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2013. – Vol. 22 (4). – P. 553-560.
9. Beca F. Genotypes and prevalence of HPV single and multiple concurrent infections in women with HSIL / F. Beca, J. Pinheiro, E. Rios // Diagn. Cytopathol. – 2014. – Vol. 42. – P. 919-923.

10. Вдовиченко Ю.П. Підвищення ефективності ранньої діагностики захворювань шийки матки, враховуючи клініко-спадкові фактори ризику / Ю.П. Вдовиченко, А.Ю. Мельниченко // Здоровье женщины. – 2012. – № 6. – С. 126-128.

11. Клинико-анамнестическая характеристика больных с доброкачественными и предраковыми процессами шейки при сочетанной патологии матки / Ша Ша, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, М.Н. Жолобова, Н.В. и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 23-26.

12. Предопухолевая патология шейки матки: объем компетенции врача-гинеколога / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.А. Володько и др. // Альманах репродуктивного здоровья. – 2013. – С. 26-41.

13. Пирогова В.И. Селективные фитомолекулы в комбинированной терапии доброкачественных дисгормональных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы при дисфункции щитовидной железы / В.И. Пирогова, С.А. Шурпак // Здоровье женщины. – 2014. – № 5 (91). – С. 12-14.

14. Донская Ю.В. Стратегия лечения сочетанных гормонозависимых заболеваний у женщин репродуктивного возраста / Ю.В. Донская, В.А. Потапов, М.В. Медведев // Здоровье женщины. – 2014. – Т. 89, № 3. – С. 62-65.

15. Kuroki L.M. See-and-Treat Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Cytology: Are We Overtreating ? // L.M. Kuroki, L.M. Bergeron, F. Gao // J. Low Genit. Tract Dis. – 2016 Jul. – Vol. 20 (3). – P. 247-251.

16. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma / M. Moberg, I. Gustavsson, E. Wilander, U. Gyllensten // Br. J. Cancer. – 2005 Mar.14. – Vol. 92 (5). – P. 891-894.

17. Psyrri A. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer/ A. Psyrri, D. DiMaio // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2008. – Vol. 5 (1). – P. 24-31.

18. Correlation of human papilloma virus infection with cytology, colposcopy and histopathological examination of the bioptic tissue in low- and high-grade intraepithelial lesions / A.M. Jovanović, S.D. Dikic, V. Jovanovic, M. Zamurovic // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 33 (5). – P. 512-516.

19. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В.Н. Прилепская. – М.: МЕД пресс–информ, 2005. – 432 С.

20. Касьянова Н.В. Досвід діагностування та лікування доброякісних і передракових станів шийки матки у жінок репродуктивного віку / Н.В. Касьянова, Н.Є. Калиновська // *Медицина транспорту України.* – 2008. – № 1. – С. 39-43.

21. Хміль С.В. Особливості перебігу ДШМ на тлі папіломавірусної інфекції / С.В. Хміль, Л.Р. Федорейко // *Вісник наукових досліджень.* – 2009. – № 1. – С. 9-12.

22. Social determinants of health associated with cervical cancer screening among women living in developing countries: A scoping review. / L. Williams-Brennan, D. Gastaldo, D. C. Cole, et al. // *Arch. Gynecol Obstet.* – 2012. – Vol. 286. – P. 1487-1505.

23. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer / D. Saslow, D. Solomon, H. W. Lawson, et al. // *J. Low Genit. Tract. Dis.* – 2012. – Vol. 16. – P. 175-204.

24. Патология шейки матки и генитальные инфекции / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс–информ, 2008. – 384 С.

25. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis / J. Koshiol, L. Lindsay, J.M. Pimenta [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 168 (2). – P. 123-137.

26. Состояние эндоцервикса при различных видах контрацепции / Е.М. Фардизинова, Г.Б. Безнощенко, М.М. Безбородова [и др.] // *Материалы*

Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее».: М., 2008. – С. 145-146.

27. William C. Miller. Does chlamydial infection increase the risk of cervical dysplasia? / C. Miller Williem, M. Ko. Emily // Sex. Transm. Infect. – 2011. – Vol. 87. – P. 5-7.

28. Борзенко Е.В. Роль воспаления в патогенезе заболеваний шийки матки / Е.В. Борзенко, Э.А. Кашуба, Л.Ф. Чернецова // Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее».: М., 2008. – С. 176.

29. Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors / K. Syrjänen // Eur. J. Gynaecol Oncol. – 2008. – Vol. 29 (3). – P. 205-221.

30. Туманова Л.Є. Динаміка змін патології шийки матки під час вагітності та після пологів / Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 4. – С. 100-103.

31. Charis Bourgioti. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. / Charis Bourgioti, Konstantinos Chatoupis, Lia Angela Mouloupoulos // World J. Radiol. – 2016. – Vol. 8 (4). – P. 342-354.

32. Gadducci A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature / A. Gadducci, C. Barsotti, S. Cosio // Gynecol. Endocrinol. – 2011 Aug. – Vol. 27 (8). – P. 597-604.

33. Запорожан В.Н. Состояние местного иммунитета при неопластических заболеваниях шейки матки / В.Н. Запорожан, В.Г. Маричереда, Л.И. Димчева // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14. – № 3, ч. 1 (55). – С. 95-97.

34. Syrjänen K. Persistent high-risk human papillomavirus infections and other end-point markers of progressive cervical disease among women prospectively followed up in the New Independent States of the Former Soviet Union and the Latin American Screening study cohorts / K. Syrjänen, I.

Shabalova, P. Naud // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2009 Jul. – Vol. 19 (5). – P. 934–942.

35. Urine HPV-DNA detection for cervical cancer screening: prospects and prejudices / A. Sehgal, S. Gupta, A. Parashari, P. Sodhani, V. Singh // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – Vol. 29 (7). – P. 583-589.

36. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer / X. Castellsagué // *Gynecol. Oncol.* [Internet]. – 2008 Sep. – Vol. 110 (3 Suppl 2). – P. 4-7.

37. Trottier H. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women / H. Trottier, S. M. Mahmud, L. Lindsay // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009 Mar. – Vol. 18 (3). – P. 854-862.

38. Вирус папилломы человека. Новые возможности вакцинопрофилактики / А.Г. Гайворонская, М.В. Федосеенко, Д.А. Новикова и др. // *Вопросы современной педиатрии.* – 2014. – Т. 13 (6). – С. 40-45.

39. Уразова Л.Н. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенетические аспекты (обзор литературы) / Л.Н. Уразова, И.Г. Видяева // *Сибирский онкологический журнал.* – 2009. – №1 (31). – С. 64-71.

40. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В.И. Киселев, О.И. Киселев. – СПб. – М.: Роза мира, 2003. – 24 С.

41. Syrjänen K. Persistent high-risk human papillomavirus (HPV) infections as surrogate endpoints of progressive cervical disease. Potential new endpoint for efficacy studies with new-generation (non-HPV 16/18) prophylactic HPV vaccines / K. Syrjänen // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 32 (1). – P. 17-33.

42. Di Maio D. Human papillomaviruses and cervical cancer / D. Maio Di, J.B. Liao // *Adv. Virus Res.* – 2006. – Vol.66. – P.125-159.

43. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cell proliferation / H.B. Nair, R.Luthra, N. Kirma // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65 (23). – P.690-692.

44. Вакуленко Г.А. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы / Г.А. Вакуленко, Е.П. Манжура, И.Б. Щепотин // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 202-206.

45. Moore P.S. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology / P.S. Moore, Y. Chang // Nat. Rev. Cancer. – 2010 Dec. – Vol. 10 (12). – P. 878–889.

46. Alp Avci G. Genomic organization and proteins of human papillomavirus / Alp Avci G. // Mikrobiyol. Bul. – 2012 Jul. – Vol. 46 (3). – P. 507-515.

47. Киселев В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В.И. Киселев, Л.А. Ашрафян, О.И. Киселев // Гинекология. – 2004. – Т.6, № 4. – С. 174-180.

48. Костевич Г.В. Первый опыт определения экспрессии онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа при профилактическом осмотре / Г.В. Костевич, И.А. Косенко // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1. – С. 30-32.

49. Вирус папилломы человека. эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции / О.В. Нарвская // Инфекция и иммунитет. – 2011. – № 1, том 1. – С. 15-22.

50. Мазуренко Н.Н. Потеря гетерозиготности на хромосоме 6 как маркер ранних генетических нарушений в интраэпителиальных неоплазиях шейки матки и микроинвазивных карциномах / Н.Н. Мазуренко, Ю.Г. Блиев, Б.В. Биджиева и др. // Мол. Биол.– 2006.– № 40. – С. 436-447.

51. Estrogen and progesterone receptor, human papillomavirus, and DNA ploidy analysis in invasive carcinoma of the cervix in pregnancy / D.I. Robertson, D. Paslawski, M.A. Duggan, G.C. Stuart, J.G. Nation // Am. J. Clin. Pathol. – 1993 Jul. – Vol. 100 (1). – P. 18-21.

52. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer / P. Luhn, J. Walker, M. Schiffman et al. // Gynecol. Oncol. – 2013 Feb. – Vol. 128 (2). – P. 265-270.

53. Covariates of high-risk human papillomavirus (HPV) infections are distinct for incident CIN1, CIN2 and CIN3 as disclosed by competing-risks regression models / K. Syrjänen, I. Shabalova, L. Sarian et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 33 (1). – P. 5-14.

54. Причины возникновения дисплазии шейки матки у девочек-подростков / В.А. Товстановская, И.А. Сахарова, В.Н. Воробей-Виховская, О.Ю. Крук и др. // *Здоровье женщины.* – 2010. – № 1. – С. 212-217.

55. Вдовиченко Ю.П. Особливості папіломавірусної інфекції і дисплазії шийки матки у дівчат-підлітків / Ю.П. Вдовиченко, В.В. Станкевич // *Перинатологія та педіатрія.* – 2012. – № 3. – С. 11-13.

56. Окислювальна модифікація білків епітелію та волокнистого компонента стромы шийки матки залежно від стану ендометрію / Бозан, Адель Бакко, О.П. Пересунько, І.С. Давиденко // *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики»:* зб. наук. праць / Вип. 21. – Київ – Луганськ. – 2011. – С. 122-128.

57. Wise L.A. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause / L.A. Wise, S.K. Laughlin-Tommaso // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2016 Mar. – Vol. 59 (1). – P. 2-24.

58. Styer A.K. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma / A.K. Styer, B.R. Rueda // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016 Jul. – Vol. 34. – P. 3-12.

59. Bulun S.E. Uterine fibroids / S.E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2013 Oct. – Vol. 369 (14). – P. 1344-1355.

60. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? / M. Kvaskoff, F. Mu, K.L. Terry, H.R. Harris // *Hum. Reprod. Update.* – 2015 – Vol. 21 – P. 500-516.

61. Gludice L. C. Endometriosis / L. C. Gludice // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 2389-2398.

62. Endometriosis: Pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana, L. Fedele // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014 – Vol. 10 – P. 261-275.

63. Буянова С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С.А. Петракова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 45-51.

64. Immunohistochemical localization of selected pro-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages / A. Plewka, P. Madej, D. Plewka et al. // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2013. – Vol. 51 (1). – P. 73-83.

65. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing / M. Mehine, E. Kaasinen, N. Makinen et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 43-53.

66. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристола на лейомиому матки *in vitro* / Л.В. Адамян, О.В. Зайратьянц, А.Л. Тихомиров [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2014. – № 3. – С. 41-44.

67. Ингибитор циклинзависимых киназ белок p16INK4a в гладкомышечных опухолях матки: диагностическое значение и молекулярно-генетические основы изменений экспрессии / А.А. Должиков, П.М. Быков, А.В. Нагорный, Е.В. Жернаков // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2012. – № 2. – С. 125-127.

68. Reis F.M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids / F.M. Reis, E. Bloise, T.M. Ortiga-Carvalho // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016 Jul. – Vol. 34. – P. 13-24.

69. Manta L. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta, N. Suci, O. Toader // *J. Med. Life.* – 2016 Jan-Mar. – Vol. 9 (1). – P. 39-45.

70. Differential expression of estrogen receptor α and β isoforms in multiple and solitary leiomyomas / R. Shao, L. Fang, R. Xing et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – Vol. 468 (1-2). – P. 136-142.

71. Estrogen-mediated activation of fibroblasts and its effects on the fibroid cell proliferation / N. Luo, Q. Guan, L. Zheng et al. // *Transl. Res.* – 2014 Mar. – Vol. 163 (3). – P. 232-241.

72. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth / S. Yoshida, N. Ohara, Q. Xu, W. Chen et al. // *Reprod. Med.* – 2010 May. – Vol. 28 (3). – P. 260-273.

73. Sun X. MIB-1 (Ki 67), estrogen receptor, progesterone receptor, and p53 expression in atypical cells in uterine symplastic leiomyomas / X. Sun , K. Mittal // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2010 Jan. – Vol. 29 (1). – P. 51-54.

74. Kim J.J. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J.J. Kim, E.C. Sefton // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012 Jul 25. – Vol. 358 (2). – P. 223-231.

75. Вдовиченко Ю.П. Лейоміома матки (Частина 1) / Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, О.І. Лопушан // *Мистецтво лікування.* – 2012. – № 2–3 – С. 47–52.

76. Małgorzata W. Transforming growth factor β and platelet-derived growth factor in human myometrium and in uterine leiomyomas at various stages of tumour growth / W. Małgorzata, E. Bańkowski // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2007 Feb. – Vol. 130 (2). – P. 238-244.

77. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation / R. Fleischer, G.C. Weston, B.J. Vollenhoven, P.A. Rogers // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 22 (4). – P. 603-614.

78. Соотношение процессов пролиферации и апоптоза в разных гистологических типах лейомиомы матки / Е.А. Коган, В.Е. Игнатова, А.Л. Унанян, И.С. Сидорова // *Архив патологии.* – 2005. – Т. 67, № 4. – С. 32-36.

79. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women / A. Plewka, D. Plewka, P. Madej et al. // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2011. – Vol. 49 (3). – P. 398-404.

80. Гончарова Г.С. Експресія bcl-2 та бах у гладком'язових пухлинах тіла матки / Г.С. Гончарова // Медичні перспективи. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 85-88.
81. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина, 2008. – 317 С.
82. Brown J. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews / J. Brown, C. Farquhar // Cochrane Database Syst Rev. – 2014 Mar 10. – Issue 3. Art. No.: CD009590.
83. Sourial S. Theories on the pathogenesis of endometriosis / S. Sourial, N. Tempest, D.K. Napangama // International Journal of Reproductive Medicine. – Volume 2014 (2014) . – Article ID 179515. – 9 pages
84. Women's Reproductive History Before the Diagnosis of Incident Endometriosis / G. M. Buck Louis, U. Backonja, K.C. Schliep et al. // J. Womens Health (Larchmt). – 2016 Oct. – Vol. 25 (10). – P. 1021-1029.
85. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress / A. Augoulea, A. Alexandrou, M. Creatsa, N. Vrachnis, I. Lambrinoudaki // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012 Jul. – Vol. 286 (1). – P. 99-103.
86. Радзинский В.Е. Иммунологические детерминанты аденомиоза с позиции доказательной медицины / В.Е. Радзинский, А.В. Сорокина, Н.В. Жилина // Вестник РУДН, Серия Медицина Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 138-145.
87. Ашрафян Л.А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев. – М. «Димитрейд График Групп» – 2007. – 212 С.
88. Киселев В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И. Киселев, А.А. Ляшенко. – Москва: Издательство Димитрейд график групп. – 2005. – 348 С.
89. Татарчук Т.Ф. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Здоровье женщины. – 2013. – № 7. – С. 51-57.

90. Гіперпроліферативний синдром в гінекології та ожиріння / В.К. Кондратюк, І.М. Нікітіна, К.О. Кондратюк, Г.А. Дзюба // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 6. – С. 59-62.

91. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.Л. Муйжнек. - М.: Медпрактика, 2011. - 468 С.

92. Потапов В.О. Особливості рецепторного апарату епітелію шийки матки у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини, що застосовують оральні контрацептиви / В.О. Потапов, Т.Р. Стрельцова // Медичні перспективи. – 2007. – Т. 12. – № 3. – С. 50.

93. Estrogen and progesterone receptor assay in carcinoma of the cervix with monoclonal antibodies / J.W. Kim, H.R. Sung, D.K. Kim, C.H. Song // Gynecol. Oncol. – 1992 Dec. – Vol. 47 (3). – P. 306-310.

94. Ерош В.А. Повреждение плоского эпителия шейки матки при папилломавирусной инфекции / В.А. Ерош, А.Л. Вязовая, О.В. Нарвская // Инфекция и иммунитет. – 2013. – № 1, Т. 3 – С. 79-82.

95. Олійник І.Ю. Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону у вогнищах ретроцервікального ендометріозу / І.Ю. Олійник // Патологія. – 2012. – №3 (26). – С. 31-33.

96. Expression and prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in adenocarcinoma of the uterine cervix. An immunocytochemical study / S. Masood, R. M. Rhatigan, E. W. Wilkinson, K. W. Barwick // Cancer. – 1993 Jul. – Vol. 72 (2). – P. 511-518.

97. Keng S. Estrogen and progesterone receptors in normal cervix and primary cervical carcinoma / S. Keng, W. Yueng, H. Ngan // Chin. Med. J. – 1994. – Vol. 107. – P. 648-652.

98. Estrogen and progesterone receptor expression in HPV-positive and HPV-negative cervical carcinomas / A. Kwasniewska, K. Postawski, A. Gozdicka-Jozefiak et al. // Oncol. Rep. – 2011 Jul. – Vol. 26 (1). – P. 153-160.

99. Особенности гормонального статуса при гиперпролиферативной патологии матки в аспекте потенциальных репродуктивных возможностей / Н.Ф. Захаренко, З.Б. Хоминская, В.П. Ковбасий и др. // Ліки України – 2010 – № 10 (146) – С. 107-110.

100. Ашрафян Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Мужейник – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, – 2009. – 176 С.

101. 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.

102. Имянитов Е.Н. Молекулярные механизмы опухолевого роста / Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. – 2010. – №56 (2). – С. 117-128.

103. Медведєв М.В. Нові погляди на механізми патогенезу лейоміоми матки // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 1. – С. 158-161.

104. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев // М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 105-120.

105. Гайдуков С.Н. Роль генного полиморфизма матриксных коллагеназ в профилактике и тактике ведения больных с аденомиозом / С.Н. Гайдуков, А.Ф. Арутюнян, В.Н. Кустаров // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–10. – С. 2019-2022.

106. Чубей Г.В. Сучасні підходи до лікування жінок з аденоміозом та хронічними запальними захворюваннями органів малого таза з урахуванням морфофункціонального стану ендометрія / Г.В. Чубей // Здоровье женщины. – 2015. – № 1 (97). – С. 154-157.

107. Подольский В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика женщин фертильного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов / В.В. Подольский // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 61-66.

108. Корнацька А.Г. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (Огляд літератури) / А.Г. Корнацька, І.І. Ракша, І.С. Колесниченко // Здоровье женщины. – 2015. – № 1. – С. 10-13.

109. Титов В.Н. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6 – С. 3-11.

110. Семчишин Г.М. Дефекти антиоксидантного захисту посилюють токсичний вплив гліюксалу на дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* / Г.М. Семчишин // Укр. біохім. журн. – 2013. – Т. 85. – № 5. – С. 50-60.

111. Давиденко І.С. Окиснювальна модифікація білків у хоріальних ворсинах плаценти в різні терміни гестації при залізодефіцитній анемії вагітних (гістохімічне дослідження) / І.С. Давиденко // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2006. – № 28. – С. 44-48.

112. Альдебель М.М. Окислительное повреждение белков при экспериментальном гломерулонефрите / М.М. Альдебель, Н.В. Кириллова // Нефрология. – 2002. – Т. 6. – № 2. – С. 73-76.

113. Маніщенкова Ю.О. Окислювальна модифікація білків у хворих з коморбідною патологією / Ю.О. Маніщенкова, О.А. Орлова, Л.В. Шкала // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2010. – Т. 11. – № 1. – С. 119-122.

114. Макушкина Ю.Э. Антиоксидантная активность растительного средства «Аркосител» / Ю.Э. Макушкина, Д.Н. Оленников // Укр. біохім. журн. – 2013. – Т. 85. – № 5. – С. 167-168.

115. Дубинина Е.Е. Свободнорадикальные процессы при старении нейродегенеративных заболеваний и других патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 351-372.

116. Pryor W.A. Free radicals and lipid peroxidation: what they are and how they got that way / W.A. Pryor; Frei B. ed. // Natural antioxidants in human health and disease. – Orlando, 1994. – P. 1-24.

117. Подольський Вл.В. Оксидативний стрес як важливий патогенетичний механізм розвитку змін репродуктивного здоров'я у жінок з соматоформними захворюваннями та порушеннями вегетативного гомеостазу / Вл.В. Подольський, В.В. Подольський, І.К. Тищенко, С.К. Стрижак // Здоровье женщины – 2017. – № 4 (119). – С. 23-27.

118. World Health Organization. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization Pub; 2013. [cited 20 July 2015] Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/978924_1548694_eng.pdf].

119. US. geographic distribution of prevaccine era cervical cancer screening, incidence, stage, and mortality / M.J. Horner, S.F. Altekruse, Z. Zou et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2011. – Vol. 20. – P. 591-599.

120. Cervical cancer prevention: New tools and old barriers / I.C. Scarinci, F.A. Garcia, E. Kobetz et al. // Cancer. – 2010. – Vol. 116. – P. 2531-2542

121. Оценка эффективности цитологического метода исследования для диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки / Е.С. Филлимонова, С.Л. Тарасенко, Ю.А. Дыхно, Ф.Б. Хлебникова // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – Выпуск 5 (89). – С. 86-88.

122. Сухих Г.Т. Профилактика рака шейки матки // Г.Т. Сухих, В.И. Прилепская – М. «МЕДпресс-информ: 2012. – 189 С.

123. Gilani S.M. Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): A follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing / S.M. Gilani, R. Tashjian, L. Fathallah // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014 Mar. – Vol. 289 (3). – P. 645-648.

124. Predictors of never being screened for cervical cancer by metropolitan area / S.L. Stanley, C.C. Thomas, J.B. King et al. // J. Community Health. – 2014 Apr. – Vol. 39 (2). – P. 400-408.

125. Шабалова И.П. Цитологический атлас. Критерии диагностики заболевания шейки матки / И.П. Шабалова. – Монография. – М.: Триада-Х, 2013. – 113 С.

126. Болгова Л.С. Современное состояние цитологического скрининга рака шейки матки в Украине / Л. С. Болгова // Клініч. онкологія. – 2013. – № 4. – С. 114-117

127. Волошина Н.Н. Скрининг и профилактика рака шейки матки / Н.Н. Волошина, Н.А. Волошин – Запорожье: Изд-во: Печатный Мир, 2010. – 155 С.

128. Pap smear, an important screening tool to detect precancerous stage of carcinoma of cervix / G. Haider, Z. Parveen, F. Anjum, A. Munir // J. Ayub Med. Coll. Abbottabad. – 2013. – Vol. 25 (1-2). – P. 26-27.

129. Созонова А.В., Вотинцев А.А. Особенности патогистологической и молекулярно-биологической диагностики диспластических поражений эктоцервикса при вторичной профилактике рака шейки матки / А.В. Созонова, А.А. Вотинцев // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6. – С. 59-62;

130. Совершенствование цитологического метода диагностики рака шейки матки / [М.Г. Леонов, Г.В. Шелякина, Я.Б. Ершова, С.Н. Чернов] // Кубанский научный вест ник. – 2010. – № 6. – С. 75-78.

131. Ворожейкин В.М. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии / В.М.Ворожейкин, Л.Р. Волкова // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 11-2 – С.52-57.

132. Diagnostic implications of L1, p16, and Ki-67 proteins and HPV DNA in low-grade cervical intraepithelial neoplasia / L.B. Gatta, A. Berenzi, P. Balzarini, E. Dessy // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2011, Nov. – V.30 (6). – P.597-604.

133. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program / H. Beerman, E.B. van Dorst, V. Kuenen-Boumeester [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 112. – P. 572-579.

134. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology / D. Solomon, D. Davey, R. Kurman [et al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 2114-2119.

135. Коган Е.А. Оптимальный скрининг рака шейки матки сочетание метода ПЦР в реальном времени (прибор cobas 4800) с жидкостной цитологией / Е.А. Коган, Н.М. Файзуллина, Т.А. Демур // *Клиническая лабораторная диагностика.* – Выпуск № 12. – 2012. – С.18-20.

136. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial / G. Ronco, P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi et al. // *Lancet. Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – № 3. – P. 249-257.

137. Рыкова О.В. Тестирование на вирус папилломы человека в цервикальном скрининге / О.В. Рыкова // *Репродуктивна ендокринологія* – 2015. – №1 (21) – С. 102-106.

138. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer / M. Schiffman, N. Wentzensen, S. Wacholder, W. Kinney // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103. – P. 368-383.

139. Куевда Д.А. Количественный подход в диагностике папилломавирусной инфекции / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина // *Практическая онкология.* – 2006. – № 3. – С. 135-141.

140. Выявление и количественное определение различных типов вируса папилломы человека высокого онкогенного риска у женщин Томской области / Е.Г. Никитина, И.Г. Видяева, Л.Н. Уразова, В.Н. Стегний // *Вестник Томского государственного университета.* – Выпуск № 346 – 2011. – С. 161-164.

141. Высокая вирусная нагрузка и интеграция ВПЧ в геном человека как молекулярные маркеры диспластических изменений шейки матки / Д.А. Куевда, Н.В. Ермакова, О.Ю. Шипулина и др. // Молекулярная диагностика. – Москва, 2007. – Т. 3. – С. 130-132.

142. P16INK4A and survivin: Diagnostic and prognostic markers in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinoma / H.Q. Liu, Y.H. Wang, L.L. Wang, M. Hao // Exp. Mol. Pathol. – 2015 Aug. – Vol. 99 (1). – P. 44-49.

143. The clinical impact of using P16^{INK4a} immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments / C. Bergeron, G. Ronco, M. Reuschenbach, N. Wentzensen // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 136. – P. 2741-2751.

144. P16 and Ki-67 expression improves the diagnostic accuracy of cervical lesions but not predict persistent high risk human papillomavirus infection with CIN1 / P. Zhong, J. Li, Y. Gu, Y. Liu // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol.1. – № 8 (3). – P. 2979-2986.

145. Использование онкопротеина P16INK4A и ПЦР-анализа вирусов папилломы человека в диагностике дисплазий и рака шейки матки / О.В. Михалева, Л.Д. Андосова, К.Н. Конторщикова и др. // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 143-145.

146. P16/Ki-67 Dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the european equivocal or mildly abnormal papanicolaou cytology study / D. Schmidt, C. Bergeron, K.J. Denton, R. Ridder // Cancer Cytopathol. – 2011. – Vol. 119. – P. 158-166.

147. Котов В.А. Применение жидкостной цитологии и иммуноцитохимического определения онкомаркера P16INK4a для скрининга, диагностики и выбора тактики лечения заболеваний шейки матки: уч. пособие / В.А. Котов, Г.А. Раскин, А.Э. Протасова – СПб., 2009. – С. 24.

148. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results /

C. Bergeron, H. Ikenberg, M. Sideri et al. // *Cancer Cytopathol.* – 2015 Jun. – Vol. 123 (6). – P. 373-381.

149. Immunohistological analysis of HPV L1 capsid protein and p16 protein in low-grade dysplastic lesions of the uterine cervix / S. Hoshikawa, T. Sano, T. Yoshida [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2010. – Vol. 15, N 206 (12). – P.816-820.

150. Immunochemical assessment of p16 and HPV L1 capsid protein in cervical squamous intraepithelial lesions / R.I.Balan, S. Giușcă, I.D. Cărunțu, V. Gheorghiuță // *Rev.Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2010, Oct-Dec. – Vol. 114 (4). – P.1118-1124

151. Маршетта Ж. Кольпоскопия. Метод и диагностика / Ж. Маршетта, Ф. Декамп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 200 С.

152. Cox J.T. More questions about the accuracy of colposcopy: What does this mean for cervical cancer prevention? / J.T. Cox // *Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 111. – P. 1266-1267.

153. Дисплазия шейки матки – этиопатогенез, диагностика, оптимальная тактика лечения: уч. пособие / А.Э. Протасова, Т.И. Дзюбий, Г.А. Раскин, Н.И. Тапильская // СПб., 2014. – 22 С.

154. The accuracy of colposcopic grading for detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia / L.S. Massad, J. Jeronimo, H.A. Katki et al. // *J. Low. Genit. Tract. Dis.* – 2009 Jul. – Vol. 13 (3). – P. 137-144.

155. Аминодова И.П. Новые технологии в диагностике преинвазивных заболеваний шейки матки / И.П. Аминодова // *Biomedical Photonics.* – 2015. – № 4 (4). – С. 11-16.

156. The accuracy of colposcopic biopsy: Analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials / M.H. Stoler, M.D. Vichnin, A. Ferenczy et al. // *Int. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 128. – P. 1354-1362.

157. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy / J.C. Gage, V.W. Hanson, K. Abbey et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 108. – P. 264-272.

158. Multiple Biopsies and Detection of Cervical Cancer Precursors at Colposcopy / N. Wentzensen, Joan L. Walker, Michael A. Gold et al. // J. Clin. Oncol. – 2015 Jan 1. – Vol. 33 (1). – P. 83-89.

159. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study / Y. Nakamura, K. Matsumoto, T. Satoh et al. // Int. J. Clin. Oncol. – 2015 Jun. – Vol. 20 (3). – P. 579-585.

160. Плитень О.Н. Степень экспрессии белка пролиферации Ki-67 и онкопротеина P16INK4A в дифференциальной диагностике плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки / О.Н. Плитень // J. Education, Health and Sport. – 2015. – № 5 (7). – С. 71-90.

161. Дорохова Е.В. Діагностичне та прогностичне значення експресії маркерів при диспластичних та неопластичних процесах шийки матки (імуноморфологічні аспекти): автореф. дис. канд. мед. наук / Е.В. Дорохова. – Дніпропетровськ, 2007. – 19 С.

162. Expression of the p16^{INK4a} and Ki-67 in relation to the grade of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus infection / Eun Ji Nam, Jae Wook Kim, Jong Wook Hong et al. // J. Gynecol. Oncol. – 2008 Sep. – Vol. 19 (3). – P. 162-168.

163. Шамаракова М.В. Изучение экспрессии P16INK4a, Ki-67, vegf и е-кадгерина при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки / М.В. Шамаракова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – Выпуск № 2 – 2011. – С. 1-7.

164. Endometriosis: diagnosis and management. SOGC Clinical and practical guideline / N. Leyland, R. Casper, Ph. Laberge, S. S. Singh et al. // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2010. – Vol. 32 (7). – P. 1-28.

165. Fibroids: diagnosis and management / M. A. Lumsden, I. Hamoodi, J. Gupta, M. Hickey // BMJ. – 2015 Oct. 13. – Vol. 351:h4887. doi: 10.1136/bmj.h4887.

166. Сорокина А.В. Современные подходы к диагностике аденомиоза / А.В. Сорокина, Г.Ф. Тотчиев, Л.Р. Токтар // Вестник РУДН, Серия Медицина, Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 181-191.

167. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в 2-х томах. – [2-е изд., перераб. и доп.] – М.: издательский дом «Видар-М», 2012. – Ч. 1. гл. 1-13. – 560 С.

168. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy / R. Champaneria, P. Abedin, J. Daniels, M. Balogun, K. S. Khan // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2010 Nov. – № 89 (11). – P. 1374-1384.

169. Struble J. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition / J. Struble, S. Reid, M. A. Bedaiwy // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2016 Feb 1. – Vol. 23 (2). – P. 164-185.

170. Дооперационная диагностика аденомиоза: возможности и перспективы комплексного использования лучевых и эндоскопических методов исследования / Н.М. Подзолкова [и др.]. // Проблемы репродукции. – 2007. – № 2. – С. 62-70.

171. Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies / A. Babacan, I. Gun, C. Kizilaslan et al. // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 764-769.

172. Арутюнян А.Ф. Состояние органного кровотока у пациенток при аденомиозе / А.Ф. Арутюнян, С.Н. Гайдуков, Е.В. Костюшов // Педиатр. – 2013. – Т. IV. – № 2. – С. 28-31.

173. Transvaginal impulse and colour Doppler sonography in evaluation of an adenomyosis / M. Hirai, K. Shibata, H. Sagai et al. // J. Ultrasound Med. – 1995. – Vol. 14. – № 7. – P. 529-532.

174. Федорова Е.В. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии / Е.В. Федорова, А.Д. Липман. – М.: Видар, 2002. – 100 С.

175. Куковенко Е.М. Возможности трансвагинального ультразвукового исследования и цервикогистероскопии в диагностике полипов цервикального канала / Е.М. Куковенко, С.Э. Саркисов // Ультразв. диагн. – 2003. – №1. – С. 41-46.

176. Пушкарь В.А. Предрак и рак шейки матки: возможности ультразвуковой диагностики / В.А. Пушкарь, К.В. Чудновский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – С. 85-87.

177. Смирнов Ю.А. Ультразвуковая диагностика в оценке местной распространённости рака шейки матки / Ю.А. Смирнов, Т.М. Богачёва, Р.Г. Валеев // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, №5. – С. 735-738.

178. Буланов М.Н. Особенности экоструктуры и гемодинамики шейки матки при карциноме *in situ* / М.Н. Буланов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 4. – С. 33-39.

179. Минько Б.А. Значение ультразвукового исследования в оценке эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки / Б.А. Минько, Е.А. Михайлова, Г.А. Ушакова, В.Л. Винокуров // Журнал "SonoAce International". – 2006. – № 14. – С. 10-12.

180. Дивакова Т.С. Диагностическая ценность гистероскопии при патологии эндо- и миометрия в различные возрастные периоды / Т.С. Дивакова, С.Е. Медведская, Н.С. Дейкало // Вестн. ВГМУ. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 69-72.

181. Матейкович Е.А. Преимущества гистероскопии как одного из методов диагностики и лечения патологии матки / Е.А. Матейкович, А.Н. Дронь // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 9. – С. 136-137

182. Губченко М.А. Роль гистероскопии в диагностике внутриматочной патологии у женщин, страдающих бесплодием / М.А. Губченко, О.А. Литвинова, Ю.Н. Колесников // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2010. – № 43. – С. 63-65

183. Role of diagnostic hystero-laparoscopy in the evaluation of infertility: A retrospective study of 300 patients / Nayak P.K., Mahapatra P.C., Mallick J., Swain S. // J. Hum. Reprod. Sci. – 2013 – Vol. 6 – P. 32-34.

184. Role of office hysteroscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology / Marciniak A., Nawrocka-Rutkowska J., Wiśniewska B., Szydłowska I., // Pol. Merkur. Lekarski. – 2015 – Vol. 39 (232) – P. 251-253.

185. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of literature / Salim S., Won H., Nesbitt-Hawes E., Campbell N. // J. Minim. Invasive Gynaecol. – 2011 – Vol. 18 – P. 569-581.

186. Wortman M. "See-and-Treat" Hysteroscopy in the Management of Endometrial Polyps // Surg. Technol. Int. – 2016 – Vol. 28 – P. 177-184.

187. Роговская С. И. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий / С. И. Роговская, Е. С. Аكوпова, Е. А. Коган // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 20. – С. 1238-1243.

188. Диагностика и лечение дисплазии шейки матки / В.А. Товстановская, Н.П. Бондаренко, В.Н. Воробей-Виховская, О.Ю. Крук // Здоровье женщины. – 2010. – № 4. – С. 117-120.

189. Шварц Г.Я. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике / Г.Я. Шварц, В.Н. Прилепская, О.А. Мынбаев – М., 2011.

190. Летяева О.И. Оппортунистические инфекции гениталий и папилломавирусная инфекция: новые возможности иммуномодулирующей терапии / О.И. Летяева, О.С. Абромовских, О.П. Гизингер // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 108-112.

191. Cervical intraepithelial neoplasia is associated with genital tract mucosal inflammation / M. Mhatre, T. McAndrew, C. Carpenter et al. // Sex. Transm. Dis. – 2012 Aug. – Vol. 39 (8). – P. 591-597.

192. Резниченко Н.А. Диагностика и лечение патологии шейки матки, ассоциированной с сексуально-трансмиссивными заболеваниями / Н.А.

Резниченко, Е.Ф. Белявцева // Здоровье женщины – 2013. – № 10 (96). – С. 39-42.

193. Роговская С.И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология / С.И. Роговская // Consilium Medicum. – 2014. – № 16 (6). – С. 51-55.

194. Генферон в комплексном лечении фоновых процессов шейки матки у пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий / И.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, В.И. Юнгер, А.А. Калюта // Научно-практический журнал Здоров'я жінки. – 2009. – Т. 44, № 8. – С. 35-40.

195. Шаргородская А.В. Вирусные войны: стратегический потенциал. Современные возможности лечения и профилактики генитального герпеса и ВПЧ-инфекции / А.В. Шаргородская // Status Praesens. – 2013. – № 1–12. – С. 6266.

196. Кедрова А.Г. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.Г. Кедрова, С.А. Леваков, Н.Н. Челнокова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 88-93.

197. Роговская С.И. Комплексная терапия шейки матки с применением препаратов депантол и лавомакс / С.И. Роговская // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 95-100.

198. Anti-human papillomavirus therapeutics: facts and future / A. C. Bharti, S. Shukla, S. Mahata [et al.] // Indian J. Med. Res. –2009. – Vol. 130. – P. 296-310.

199. Корнацька А.Г. Клінічне застосування препарату Лавомакс® в комплексній терапії жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу герпесвірусно-бактеріальної етіології / А.Г. Корнацька, О.Ю. Борисюк, Н.Є. Горбань // Здоровье женщины. – 2008. – № 4. – С. 178-184

200. Клінічне застосування препарату Лавомакс у лікуванні запальних захворювань шийки матки, асоційованих з вірусом папіломи людини / В.К.

Кондратюк, Н.О. Ємець, Н.Д. Коблош, О.І. Пустовалова // Здоров'я жінки. – 2010. – № 7 (53). – С. 206-210.

201. Лечение заболеваний шейки матки, влагалища и наружных половых органов методами широкополосной радиоволновой хирургии и аргонплазменной абляции: пособие для врачей / С.И. Роговская, В.Н. Подзолкова, Т.Н. Бебнева [и др.]. – Екатеринбург, 2015. – 48 С.

202. Дамиров М.М. Радиоволновая технология в лечении патологии шейки матки: пособие для врачей / М.М. Дамиров. – М., 2010. – 70 С.

203. Иевлева Н.Ф. Сравнительная эффективность различных методов лечения заболеваний шейки матки / Н.Ф. Иевлева, Г.В. Чижова, Н.Е. Пермина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 32-34.

204. Овсянникова Т.В. Заболевания шейки матки. Клиника, диагностика, лечение: уч. пособ. для врачей / Т. В. Овсянникова, И. О. Макаров, Н. А. Шешукова, И. А. Куликов. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 64 С.

205. Самойлова Н.А. Опыт применения радиоволновой хирургии в лечении предраковых заболеваний шейки матки / Н.А. Самойлова, В.В. Бояринцев // Воен.-мед. журн. – 2009. – Т. 330, № 2. – С. 69-70.

206. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии / М.М. Дамиров. – М.: «Бином», 2011. – С. 83-271.

207. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia / P.P. Martin-Hirsch, E. Paraskevaidis, A. Bryant, H.O. Dickinson // Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD001318

208. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia / S. Ghaem-Maghami, D. De-Silva, M. Tipples [et al.] // BJOG. – 2011. – Vol. 118. – P. 679-684.

209. HPV status after cold knife conization / G. Dimitrov, B. Talevska, S. Nikolovski, M. Micevska // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2013 – Vol. 52 (2) – P. 65-68.

210. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study / M. Kocken, T.J. Helmerhorst, J. Berkhof et al. // *J. Lancet. Oncol.* – 2011 May. – Vol. 12 (5). – P. 441-450.

211. Леваков С.А. Современные аспекты терапии миомы матки (обзор зарубежной литературы) / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2015. – Выпуск № 1, Т. 2. – С. 13-17.

212. Стрижаков А.Н. Миома матки: патогенез, диагностика и лечение / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.А. Лебедев // *Вопросы гинекологии, акуш. и перинат.* – 2008. – 17. – № 4. – С. 7-19.

213. Сидорова И.С. Дифференцированный подход к лечению аденомиоза / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2011. – № 2. – С. 16-20.

214. An update on the pharmacological management of adenomyosis / I. Streuli, J. Dubuisson, P. Santulli et al. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014 Nov. – Vol. 15 (16). – P. 2347-2360.

215. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев. – М.: 2011. – 288 С.

216. Кондратович Л. М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки / Л.М. Кондратович // *Российский медицинский журнал*. – 2014. – № 5. – С. 36-40.

217. Donnez J. Uterine fibroid management: from the present to the future / J. Donnez, M. M. Dolmans // *Hum. Reprod. Update*. – 2016. – Vol. 22. – P. 665-686.

218. Наказ МОЗ України від 06.04.2016 № 319: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнок з генітальним ендометріозом».

219. Pontis A. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment / A. Pontis, M.N. D'Alterio, S. Pirarba // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016 Sep. – Vol. 32 (9). – P. 696-700.

220. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза / А.А. Ищенко, О.Ю. Горбенко, А.И. Ищенко, Е.Н. Жуманова // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2013. – Выпуск № 3. – Т. 7. – С. 30-34.

221. Пирогова В.І. Клінічні аспекти довгострокової терапії ендометріозу сучасним прогестероном дієногестом / В.І. Пирогова, С.О. Шурп'як, Б.Я. Кривко // *Здоров'я жінки.* – 2015. – № 4 (100). – С. 118-121.

222. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study / Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al. // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77 (4). – P. 684-692.

223. Прилепская В.Н. Эндометриоз и контрацептивные гормоны: возможности и перспективы // *РМЖ.* – 2007. – № 3. – С. 182-184.

224. A new oral contraceptive regimen for endometriosis management: preliminary experience with 24/4-day drospirenone/ethinylestradiol 3 mg/20 mcg. / Mabrouk M., Solfrini S., Frascà C., Del Forno S. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012 Jun. – Vol. 28 (6). – P. 451-454.

225. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging / Bragheto A.M., Caserta N., Bahamondes L., Petta C.A. // *Contraception.* – 2007. – Vol. 76. – P.195-199.

226. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1-year follow-up study / M. Gunes, O. Ozdegirmenci, F. Kayikcioglu, A. Haberal, M. Kaplan // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 735-738.

227. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas / V. Grigorieva, M. Chen-Mok, M. Tarasova, A. Mikhailov // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 79. – P. 1194-1198.

228. Запорожченко М.Б. Лейоміома матки – алгоритми лікування жінок репродуктивного віку / М.Б. Запорожченко // *Здоровье женщины.* – 2015. – № 5 (101). – С. 55-58.

229. Zhang Y.X. Effect of mifepristone in the different treatments of endometriosis / Y.X. Zhang // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 43 (3). – P.350-353.

230. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: A retrospective comparative study / S. Ferrero, A. Racca, E. Tafi et al. // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 390-395.

231. Севостьянова О.С. Досвід застосування уліпристалу ацетату при медикаментозному лікуванні лейоміоми матки у пацієнтки із вторинним безпліддям / О.С. Севостьянова // *Жіночий лікар* – 2015 – № 2 – С. 34-35.

232. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M. Moravek, P. Yin, M. Ono et al. // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1-12.

233. Olive D.L. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis / D.L. Olive // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359 (11). – P. 1136-1142.

234. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study / L. Muzii, T. Boni, F. Bellati et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 1496-1499.

235. Olive D.L. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis / D.L. Olive // *Treat. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 3 (2). – P. 83-89.

236. Наказ МОЗ України від 02.04.2014 № 236: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки»

237. Наказ МОЗ України від 15.12.2003 № 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги".

238. Патогенетическая терапия вирусассоциированных заболеваний в гинекологической практике / В.В. Бобрицкая // Здоровье женщины – 2015. – № 4 (110). – С. 37-42.

239. Топорков А.С. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии / А.С. Топорков, Н.В. Топчий // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23. – № 15. – С. 890-894.

240. Гопчук Е.И. Новый взгляд на лечение вульвовагинитов / Е.И. Гопчук // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 37-40.

241. Чечуга С.Б. Досвід застосування транексамової кислоти в акушерсько-гінекологічній практиці / С.Б. Чечуга // Здоровье женщины – 2015. – № 1 (97). – С. 96-120.

242. Березовський В.А. Сучасні методи тимчасової зупинки кровотеч / В.А. Березовський // Мед. газета «Здоров'я України». Тем. випуск «Хірургія, ортопедія і анестезіологія». – 2016. – № 2 (22), квітень. – С. 30-40.