

поліморфізм обох генів. Завдяки отриманим результатам можна зробити висновок, що одним з ключових чинників виникнення ПНБ є порушення процесів ангиогенезу, що визначає стан ендометрія в період імплантації.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, патологія імплантації, поліморфізм генів, PgR, VEGF.

**Bulavenko O.V., Muntian O.A.**

### MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF IMPLANTATION PATHOLOGY IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE

**Summary.** Recurrent miscarriage (RM) is a polyetiology disease, which is an acute social and medical problem. In this study, women with recurrent miscarriage we determined gene polymorphism of progesterone receptor and endothelial growth factor of vessels as a possible cause of embryo implantation pathology. In 26 women with the help of molecular genetic study revealed polymorphism of progesterone receptor gene, which amounted to 29.46%. At 79.54% of women were identified polymorphism vascular endothelial growth factor; at 9.09% it was found polymorphism of both genes. Due to obtained results we can conclude that one of the key factors for RM is a violation of the process of angiogenesis, which determines the state of the endometrium in peri-implantation period.

**Key words:** recurrent miscarriage, implantation pathology, gene polymorphism, PgR, VEGF.

Рецензент - д.мед.н. Рудь В.О.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2016 р.

Булавенко Ольга Васильевна - д.мед.н., профессор, заведуюча кафедри акушерства и гинекологии №2 ВНМУ им. Н.И.Пирогова; +38(0432)272949

Мунтян Ольга Анатоліївна - аспірант, асистент кафедри акушерства и гинекологии №2 ВНМУ им. Н.И.Пирогова; +38(097)1488010

---

© Кіндратів Е.О.

УДК: 578.27+618.177+618.146

**Кіндратів Е.О.**

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", кафедра патоморфології та судової медицини (вул. Галицька, 2, м.Івано-Франківськ, 76018, Україна)

## ЗВ'ЯЗОК ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ З ЖІНОЧИМ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ ЦЕРВІКАЛЬНІЙ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ

---

**Резюме.** Для визначення зв'язку папіломавірусної інфекції (ПВІ) з безпліддям нами було встановлено поширеність ПВІ у жінок з різними формами інфертильності при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії. В роботі використані клінічні дані (результати кольпоскопічного дослідження) з амбулаторних та стаціонарних карт 250 пацієнток з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, полімеразно-ланцюгова реакція щодо виявлення ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику (ВКР) та морфологічні (гістологічний, гістохімічний, імуногістохімічний) методи дослідження тканини шийки матки. Наявність гострокінцевих кондилом у 13,6% жінок можна розглядати як шийковий фактор, що може перешкоджати фертильності окрім встановленого виду безпліддя у пацієнтки. Ініціюючим фактором розвитку та прогресії нееластичної трансформації шийки матки у жінок з безпліддям слід вважати висококанцерогенний ВПЛ, про що свідчить значна перевага (62,8%) інфікованих пацієнток та зростання частоти виявлення ВПЛ при збільшенні ступеня тяжкості ЦІН. Серед причин безпліддя у пацієнток з ЦІН, асоційованої з ПВІ при вірусному навантаженні 3-5 та >5 копій Іg ВПЛ/10<sup>6</sup>, переважає трубний фактор (49,0%). Аналіз розподілу рівнів експресії p16<sup>ink4a</sup> до видів безпліддя показав достовірне переважання трубного в усіх групах дослідження при дифузній реакції p16<sup>ink4a</sup>, що дозволяє розглядати ПВІ як одну з ймовірних вагомих причин порушеної репродуктивної функції.

**Ключові слова:** папіломавірусна інфекція, безпліддя, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія.

### Вступ

Сьогодні активно вивчається роль вірусної інфекції в етіології хронічних запальних захворювань у жінок і розвитку безпліддя [3, 4, 5, 10]. Особливу увагу заслуговує вірус папіломи людини (ВПЛ). Інфікування ВПЛ супроводжується зниженням фертильності, розвитком хронічних гінекологічних захворювань, безпліддям і виникненням незворотних порушень в органах репродуктивної системи, впливає на розвиток патології вагітності та призводить до високих перинатальних втрат [1, 2].

Підвищення ризику розвитку безпліддя, внаслідок папіломавірусної інфекції (ПВІ) пов'язують, певною мірою, з утворенням кондилوماتозних вегетацій, папілом, а також з небезпекою розвитку раку шийки матки [3].

Дослідження проведені in vitro свідчать про те, що ПВІ може впливати як на жіночу, так і чоловічу фертильність. У чоловіків ПВІ може вплинути на параметри сперми, зокрема: апоптоз в клітинах сперми, зміну якості сперми через зменшення клітинної маси, амплітуду зменшення бокового зміщення головки сперматозоїда, зниження рухливості і збільшення антитіл проти сперми [6, 9]. ВПЛ-інфікована сперма може передавати вірусну ДНК в ооцити, де розвиваються бластоцисти. ВПЛ може збільшити трофобластичний апоптоз і зменшити імплантацію клітин трофобласта в ендометрії, тим самим збільшуючи теоретичний ризик викидня [8]. Вертикальна передача ВПЛ під час вагітності може бути залучена до патофізіологічного процесу передчасного

розриву плідних оболонок і спонтанних передчасних пологів [11].

У пацієнтів, які перенесли внутрішньоутробне запліднення при ідіопатичному безплідді, ПВІ знижує частоту настання вагітності. Окремі дослідження спрямовані на вплив ПВІ на ефективність допоміжних репродуктивних технологій. На сьогоднішній день відсутні докази щодо будь-якого шкідливого впливу інфекції ВПЛ на результати екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), але разом із тим рекомендують розглядати питання виявлення ВПЛ у чоловіків і жінок для діагностики безпліддя і до процедури ЕКЗ [7].

Таким чином, роль ПВІ як безпосередньої причини безпліддя залишається невизначеною. Існуючі висновки цієї проблеми засновані на дослідженнях *in vitro*, а не на великомасштабних епідеміологічних дослідженнях.

**Мета:** встановити поширеність папіломавірусної інфекції у жінок з різними формами безпліддя та визначити у них патоморфологічні особливості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії.

### Матеріали та методи

Проведене комплексне клініко-морфологічне дослідження 250 жінок з ЦІН при розладах репродуктивної функції. Діагностування ЦІН здійснювали з використанням класифікації пухлин Всесвітньої організації охорони здоров'я: Патологія і генетика пухлин молочної залози і жіночих статевих органів, Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (1995) та Міжнародної гістологічної класифікації пухлин ВООЗ.

В залежності від ступеня важкості ЦІН всі випадки розділені на 3 досліджувані групи: 1 група - 110 випадків з легким ступенем ЦІН (ЦІН-I); 2 група - 86 випадків з ЦІН помірного ступеня (ЦІН-II); 3 група - 54 випадки з ЦІН важкого ступеня (ЦІН-III). Середній вік жінок склав  $29,4 \pm 1,3$  роки.

Первинним безпліддям страждали 58,4% жінок, вторинним - 41,6%. Серед причин первинного безпліддя переважали трубно-перитонеальний фактор (46,6%), який виявлений у 68 жінок. Серед обстежених жінок трубно-перитонеальний фактор, як первинний, зустрічався у 27,2%, гормональне безпліддя діагностовано у 37 пацієнток (14,8%), поєднані фактори мали місце у 24 випадках (9,6%). У структурі вторинного безпліддя значно переважає трубний фактор (60,6%), перитонеальне безпліддя спостерігається у 24,0% пацієнток. При вторинному безплідді не спостерігали жінок з розладами репродуктивної функції, пов'язаних з ендометріозом, імунним генезом та неуточнених форм. У загальній кількості обстежених жінок вторинне трубне безпліддя становить 25,2%, перитонеальне - 10,0%, поєднане має місце у 3,6% пацієнток.

Контрольну групу склали 30 жінок з розладами репродуктивної функції, у котрих при гістологічному дослідженні цервікальних біоптатів не виявлено жодної патології шийки матки. Середній вік пацієнток контрольної

групи склав  $23,9 \pm 0,82$  роки.

Усі пацієнтки були обстежені на предмет виявлення папіломавірусної інфекції. Для виявлення ПВІ застосовували полімеразно-ланцюгову реакцію з гібридаційно-флюорисцентною детекцією в реальному часі як найбільш чутливий метод. Ідентифікували ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику 12 типів (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типів). Обрані типи володіють високою онкогенною властивістю щодо неопластичної трансформації та розвитку карциноми шийки матки.

Для морфологічного дослідження шматочки шийки матки фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в серії спиртів наростаючої концентрації, заливали в парафін і готували серійні зрізи товщиною 5-6 мкм, з наступним забарвленням їх гематоксином та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізон, за Масоном, методом елективного виявлення фібрину ОЧГ за Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. Гістологічне дослідження матеріалу здійснювали на основі уніфікованого алгоритму, запропонованого О.К.Хмельницьким.

Для визначення гістоспецифічних ознак наявності ВПЛ в слизовій оболонці шийки матки використовували класичний алгоритм оцінки препаратів, а саме: акантоз, базальноклітинна гіперактивність, дис-, гіпер-, паракератоз, а також двоядерні клітини, койлоцити та патологічні мітози.

Для імуногістохімічного дослідження використовували моноклональні антитіла до р 16 INK4a (kit для гістологічних препаратів, № K5334). Для оцінки рівня експресії р16 INK4a використовували таку шкалу: негативна реакція - до 5% позитивно забарвлених клітин, фокальна - до 80% клітин з позитивним забарвленням; дифузна - більше 80% клітин з позитивною імуногістохімічною міткою (Такааки С., 1998).

### Результати. Обговорення

Аналіз даних кольпоскопічного дослідження показав, що при ЦІН у жінок з безпліддям характерним є поліморфізм макроскопічних змін шийки матки, що характеризується комбінацією кількох кольпоскопічних ознак. У пацієнток з статистичною вірогідністю у порівнянні з практично здоровими жінками виявляються оцтово-білий епітелій, мозаїка, пунктуація, дискератоз та ектопія циліндричного епітелію, як у межах зони трансформації, так і поза зоною. Клінічний вияв інфікування вірусом папіломи людини відмічався у 31,6% жінок, в інших випадках мали місце опосередковані ознаки ПВІ.

Із 250 пацієнток ідентифіковано ДНК ВПЛ високого канцерогенного ризику у 157 жінок, що склали 62,8%: при ЦІН-I в 62 пацієнток (56,4%), при ЦІН-II - у 53 (61,2%) та при ЦІН-III - у 42 (77,7%). Аналізуючи дані кількісного визначення ВПЛ встановлені три варіанти вірусного навантаження (копій Іg ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин). У 52 жінок (33,1%) виявлено ВПЛ з вірусним навантаженням <3

копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин, 3-5 копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин встановлено у 65 пацієнток (41,4%) та у 40 обстежених (25,5%) виявлене вірусне навантаження >5 копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин.

При ЦІН, асоційованої з ПВІ виявлені наступні форми безпліддя: найбільше випадків - 77 (49,0%) припадало на трубне безпліддя, серед яких жінок з ЦІН-I було 26 (41,9%), з ЦІН-II - 28 (52,8%) та ЦІН-III - 20 (47,6%), на другому місці - перитонеальне безпліддя, яке встановлено у 39 жінок (24,8%) від загальної кількості. В даній групі жінок з ЦІН-I було 17 (27,4%), з ЦІН-II - 12 (22,6%), з ЦІН-III - 8 (19,0%). На гормональне безпліддя припало 14 випадків (8,9%), з яких жінок з ЦІН-I - 8 (12,9%), з ЦІН-II - 3 (5,7%), з ЦІН-III - 7 (16,7%). Найменша кількість - 2 випадки (1,3%) належала матковому безпліддю, яке спостерігалася у двох жінок з ЦІН-I. Поєднана форма розладів репродуктивної функції встановлена у 25 пацієнток (15,9%), серед яких жінок з ЦІН-I було 9 (14,5%), з ЦІН-II - 10 (18,9%) та з ЦІН-III - 7 (16,7%).

Серед первинних форм безпліддя найбільша частка припадала на трубне (50,0%), яке виявлено у жінок з ЦІН-II, асоційованої з ПВІ ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками першої та третьої групи досліджень, значно нижчий в даній групі показник гормонального безпліддя - 7,7%. Гормональна форма безпліддя при ЦІН-I вища у 3,6 рази, при ЦІН-III у 2,5 рази за показник при ЦІН-II ( $p < 0,05$ ). Найменший показник характерний для маткового безпліддя - 1,1%. На відміну від первинного безпліддя, при вторинному гормональне безпліддя зустрічається в однієї пацієнтки (1,5%). Домінуючою формою вторинного безпліддя є трубне безпліддя, яке при ЦІН-I виявляли у 60,6%, при ЦІН-II - у 55,2% та при ЦІН-III - у 100,0% випадків. На другому місці є перитонеальне безпліддя, яке спостерігали в пацієнток з ЦІН-I (30,3%) та ЦІН-II (25,9%).

Аналіз розподілу форм безпліддя в залежності від вірусного навантаження ВПЛ високого канцерогенного ризику показав, що показник <3 копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин найчастіше виявляли при ЦІН-I з перитонеальним безпліддям, що складає 36,4%. Вірусне навантаження 3-5 копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин переважає (48,3%) при трубному безплідді, у групі пацієнток з максимальним показником вірусного навантаження (>5 копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин) найбільша частка (45,5%) припадає також на трубне безпліддя (табл. 1).

При морфологічному дослідженні тканини шийки матки у 75 пацієнток (30,0%) спостерігали кондиломатозні вегетації, кількість яких залежить від ступеня ЦІН та виду безпліддя. При гістологічному дослідженні біоптатів шийки матки морфологічно верифіковані три форми кондиломатозних вегетацій: гострокінцеві, плоскі та інвертовані. Гострокінцеві кондиломи виявлені у 34 пацієнтки (13,6%), плоску форму кондиломи встановлено у 29 жінок (11,6%), інвертована кондилома діагностована у 12 випадках, що склали 4,8% від загальної кількості обстежених безплідних жінок з ЦІН.

**Таблиця 1.** Розподіл жінок з ЦІН-I, асоційованої з ПВІ в залежності від вірусного навантаження.

Форми безпліддя	Копій Ig ВПЛ/10 <sup>5</sup> клітин						Всього (n=62)	
	<3 (n=22)		3-5 (n=29)		>5 (n=11)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Гормональне	2	9,1	4	13,8	2	18,2	8	12,9
Трубне	7	31,8*	14	48,3*	5	45,5*	26	41,9
Перитонеальне	8	36,4*	7	24,1*	2	18,2	17	27,4
Маткове	2	9,1	0	0,0	0	0,0	2	3,2
Поєднане	3	13,6	4	13,8	2	18	9	14,5

**Примітки:** \* - коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей  $p < 0,05$ .

Найбільший відсоток (53,3%) кондиломатозних розростань спостерігали при ЦІН-I - 40 випадків, причому в цій групі найбільша кількість кондилом припадає на трубне безпліддя - 12 (30,0%) та на поєднане (трубно-перитонеальне) - 16 (40,0%). При ЦІН-II кондиломатозні вегетації спостерігали у 27 жінок (36,0%), з них 14 жінок (51,9%) з трубним безпліддям, 10 (37,0%) з поєднаним, при ЦІН-III виявлено 8 випадків кондилом (10,7%), з них 3 (37,5%) та 4 (50,0%) припадають на жінок з трубним та поєднаним безпліддям відповідно. Слід відмітити, що в усіх групах найменший відсоток кондиломатозних вегетацій спостерігався у жінок з перитонеальним безпліддям - 4 (5,3%), з матковим - 5 (6,7%) та гормональним - 7 (9,3%).

В різних комбінаціях виявлено тканинні та клітинні ознаки ПВІ: акантоз, гіперкератоз, базально-клітинна гіперактивність, койлоцитоз, посилення мітотичної активності з появою поодиноких патологічних мітозів.

Койлоцитоз встановлений у 162 пацієнток з ЦІН, що складають 64,8%. При ЦІН-I койлоцитоз відмічається у 86 випадках (78,2%), при ЦІН-II - у 57 (66,3%), при ЦІН-III - у 19 жінок (35,2%). Переважна більшість випадків койлоцитозу встановлена у жінок з трубним безпліддям - 101 випадок (62,3%), причому 47 жінок з ЦІН-I та 39 жінок з ЦІН-II, на другому місці поєднане безпліддя - 35 випадків (21,6%), проте найменший відсоток койлоцитозу - 3,1% (5 жінок) припадає на маткове безпліддя у жінок з ЦІН-I, тоді як у жінок з ЦІН-II та ЦІН-III койлоцитоз на фоні маткового безпліддя відсутній. Найвищий відсоток (78,9%) пацієнток з койлоцитозом багатоядерного плоского не зроговілого епітелію встановлений в групі з ЦІН-III з трубною формою безпліддя.

В залежності від виду безпліддя та ступеня цервікальної інтраепітеліальної неоплазії спостерігалась різна інтенсивність койлоцитозу. При ЦІН-I низька інтенсивність койлоцитозу виявляється у 12 пацієнток (13,9%), середня - у 28 (32,6%), серед яких переважають пацієнтки з трубним безпліддям та відповідно складають 33,3% та 46,4%. В 53,5% випадків (46 пацієнток) спостерігається найбільша інтенсивність койлоцитозу, 65,2% з якої є також у жінок з трубним безпліддям. При ЦІН-II в половині пацієнток (50,9%) наявні середня інтенсивність койло-

**Таблиця 2.** Рівень експресії p16<sup>ink4a</sup> в БПНЕ шийки матки при ЦІН-I в залежності від виду безпліддя (абс.ч., %).

Вид безпліддя	n=62	Рівень експресії p16 <sup>ink4a</sup>					
		Негативний (n=9)		Фокальний (n=36)		Дифузний (n=17)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гормональне	8	2	22,2	2	5,6	4	23,6
Трубне	26	1	11,1	16	44,4	9	52,9
Перитонеальне	17	3	33,3	12	33,3	2	11,8
Маткове	2	1	22,2	1	2,8	0	0,0
Поєднане	9	2	11,1	5	13,9	2	11,8

**Таблиця 3.** Рівень експресії p16<sup>ink4a</sup> в БПНЕ шийки матки при ЦІН-II в залежності від виду безпліддя (абс.ч., %).

Вид безпліддя	n=53	Рівень експресії p16 <sup>ink4a</sup>					
		Негативний (n=3)		Фокальний (n=34)		Дифузний (n=16)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гормональне	3	0	0,0	1	2,9	2	12,5
Трубне	30	1	33,3	21	61,8	8	50,0
Перитонеальне	12	2	66,6	8	23,5	2	12,5
Маткове	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Поєднане	8	0	0,0	4	11,8	4	25,0

**Таблиця 4.** Рівень експресії p16<sup>ink4a</sup> в БПНЕ шийки матки при ЦІН-III в залежності від виду безпліддя (абс.ч., %).

Вид безпліддя	n=42	Рівень експресії p16 <sup>ink4a</sup>					
		Негативний (n=0)		Фокальний (n=18)		Дифузний (n=24)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гормональне	7	0	0,0	2	11,1	5	20,8
Трубне	20	0	0,0	6	33,3	14	58,3
Перитонеальне	8	0	0,0	5	27,8	3	12,5
Маткове	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Поєднане	7	0	0,0	5	27,8	2	8,3

цитозу, з якої 62,1% також належить жінкам з трубним безпліддям. Низька інтенсивність спостерігається у 7 жінок (12,3%), висока - у 21 пацієнтки (36,8%), з яких, відповідно, 57,1% та 80,9% належить також пацієнткам з трубним безпліддям. У групі з ЦІН-III у переважній більшості жінок (63,2%) спостерігалась низька інтенсивність койлоцитозу, з якої 83,3% - жінки з трубним безпліддям. Середня інтенсивність койлоцитозу відмічається у 5 пацієнток (26,3%), висока - тільки у 2-ох спостереженнях з трубною формою безпліддя, що складають 10,5%.

Зіставлення рівнів експресії p16<sup>ink4a</sup> при ЦІН-I з видами безпліддя показує, що негативний тип реакції переважав при перитонеальному безпліддям (33,3%). Гормональне та маткове безпліддя склали однакову частку - 22,2%. Найменшими показниками характеризується трубне та поєднане безпліддя. Дані форми складають також однакову частку (11,1%). При фокальному та ди-

фузному рівнях експресії спостерігається переважання трубного безпліддя, яке складає відповідно 44,4% та 52,9% (табл. 2).

При ЦІН-II, як і при ЦІН-I найвищий показник негативної експресії p16<sup>ink4a</sup> належить перитонеальному безпліддю. Трубне безпліддя також переважає при фокальній та дифузній експресії маркера, та складає відповідно 61,8% та 50,0%. На відміну від ЦІН-I, в даній групі зростає частка пацієнток з поєднаним безпліддям, що складає 25,0% (табл. 3).

При ЦІН-III у 100,0% відмічається позитивний статус диспластичного епітелію щодо експресії p16<sup>ink4a</sup>. Серед типів безпліддя, які встановлені у пацієнток з важким ступенем дисплазії переважає трубний варіант. З фокальним типом експресії з даним видом безпліддя пацієнтки складають 33,3%, з дифузним типом експресії - 58,3%. З фокальною реакцією p16<sup>ink4a</sup> однакова частка (27,8%) належить перитонеальному та поєднаному формам безпліддя. У порівнянні з ЦІН-II в 1,6 разів при ЦІН-III зростає кількість пацієнток з гормональним безпліддям (табл. 4).

Таким чином, експресія p16<sup>ink4a</sup> посилюється в міру зростання важкості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії. ЦІН-I та ЦІН-II характеризуються переважно наявністю фокального типу та різної інтенсивності експресії p16<sup>ink4a</sup>. Важка ЦІН характеризується інтенсивним дифузним забарвленням зовнішньої слизової оболонки шийки матки. Аналіз розподілу рівнів експресії p16<sup>ink4a</sup> до видів безпліддя показує переважання в усіх групах дослідження при дифузній реакції трубного безпліддя: при ЦІН-I - 52,9%, при ЦІН-II - 50,0%, при ЦІН-III - 58,3% пацієнток. Слід відмітити вагому частку пацієнток з гормональним безпліддям, в яких встановлена позитивна експресія p16<sup>ink4a</sup>, що ймовірно вказує на інфекційний чинник, а саме ПВІ на розвиток у цієї групи пацієнток неопластичного процесу у шийці матки.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. При кольпоскопічному дослідженні клінічна форма інфікування вірусом папіломи людини відмічається у 31,6% у жінок з безпліддям. Інші кольпоскопічні ознаки папіломавірусної інфекції є неспецифічними, оскільки є проявами цервікальної інтраепітеліальної неоплазії. Конділоматозні вегетації, зокрема, наявність гострокінцевих конділом у 13,6% жінок, можна розглядати як шийковий фактор, що може перешкоджати фертильності, окрім встановленого виду безпліддя у пацієнтки.

2. Ініціюючим фактором розвитку та прогресії неопластичної трансформації шийки матки у жінок з безпліддям слід вважати вірус папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику (ВКР) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типів), про що свідчить значна перевага (62,8%) інфікованих пацієнток та зростання частоти виявлення ВПЛ при збільшенні ступеня тяж-

кості ЦІН: при ЦІН-I - в 62 пацієнток (56,4%), при ЦІН-II - у 53 (61,2%), при ЦІН-III - у 42 (77,7%) випадках ( $p < 0,05$ ). Серед причин безпліддя у пацієнток з ЦІН, асоційованої з ПВІ при вірусному навантаженні 3-5 та  $>5$  копій Іg ВПЛ/105, переважає трубний фактор (49,0%), що дозволяє розглядати ПВІ як одну з ймовірних вагомих причин порушеної репродуктивної функції.

3. Аналіз розподілу рівнів експресії р16<sup>ink4a</sup> до видів безпліддя показав достовірне переважання трубного в усіх групах дослідження при дифузній реакції р16<sup>ink4a</sup>: при ЦІН-I - 52,9% ( $p < 0,05$ ), при ЦІН-II - 50,0% ( $p < 0,05$ ), при ЦІН-III - 58,3% пацієнток ( $p < 0,05$ ). Таким чином, ПВІ можна розглядати як одну з ланок патогенезу розвитку трубного безпліддя.

При гормональному безплідді інтенсивна (+++) дифузна експресія р16<sup>ink4a</sup> вказує на інфекційний чинник, а саме ПВІ, на розвиток у цієї групи пацієнток неопластичного процесу у шийці матки. Дана обставина вимагає включити в діагностичний процес імуногістохімічне дослідження щодо наявності інгібітора циклін-залежної кінази р16<sup>ink4a</sup> в тканині шийки матки з метою вибору адекватних методів лікування ЦІН у жінок з гормональним безпліддям, а також для запобігання формування у них поєданого безпліддя.

Перспективою подальших досліджень буде порівняльний аналіз ЦІН, асоційованої ПВІ з диспластичним процесом шийки матки у жінок з безпліддям, не обумовленого досліджуваною інфекцією.

### Список літератури

1. Гецько Н.В. Особливості функціонування системи мати-плацента-плід у вагітних - носійок вірусу папіломи людини високого онкогенного потенціалу /Н.В.Гецько //Здоровье женщины.- 2012.- №6 (72).- С.114-116.
2. Гинзбург Б.Г. Влияние некоторых вирусных инфекций на частоту репродуктивных потерь, внутриутробное и постнатальное развитие ребенка /Б.Г.Гинзбург //Проблемы репродукции.- 2011.- №4.- С.84-90.
3. Мелехова Н.Ю. Вирусные инфекции и патология репродукции /Н.Ю.Мелехова.- Смоленск, 2008.- 46с.
4. Сухих Г.Т. Бесплодный брак: современные подходы к диагностике и лечению /Г.Т.Сухих, Т.А.Назаренко.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 784с.
5. Шахрайчук-Івахова Л.П. Лікування герпесвірусної інфекції при безплідді /Л.П.Шахрайчук-Івахова //Буков. мед. вісник.- 2011.- Т.15, №3.- С.70-72.
6. Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients /A.Garolla, D.Pizzol, A.Bertoldo [et al.] //Fertil. Steril.- 2013.- Vol.99.- P.125-131.
7. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review /T.Souho, M.Benlemlih, B.Bennani [et al.] //PLoS ONE.- 2015.- Vol.10(5) doi: 10.1371 / journal.pone.0126936.e0126936.
8. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples /R.Schillaci, G.Capra, C.Bellavia [et al.] //Fertility and Sterility.- 2013.- Vol.100(5).- P.1236-1240.
9. Bachir B.G. Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility /B.G.Bachir, K.Jarvi // Urologic Clinics of North America.- 2014.- 41(1).- P.67-81.
10. Genital tract infections and infertility /D.Pellati, I. Mylonakis, G. Bertoloni [et al.] //Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol.- 2008.- Vol.140 (1).- P.3-11.
11. Skoczynski M. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception / M.Skoczynski, A.Gozdzicka-Jłzefiak, A.Kwasniewska //Acta Obstetr. Gynecol. Scand.- 2011.- Vol.90.- P.1402-1405.

**Киндратив Э.А.**

### СВЯЗЬ ПАПИЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ЖЕНСКИМ БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

**Резюме.** Для определения связи папилломавирусной инфекции (ПВИ) с бесплодием нами изучена распространенность ПВИ у женщин с разными формами инфертильности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН). В работе использованы клинические данные (результаты кольпоскопического исследования) амбулаторных и стационарных карт 250 пациенток с ЦИН, полимеразно-цепная реакция относительно выявления ДНК вируса папилломы человека (ВПЛ) высокого канцерогенного риска (ВКР) и морфологические (гистологический, гистохимические, иммуногистохимический) методы исследования. Наличие остроконечных кондилом у 13,6% женщин можно рассматривать как шеечный фактор, что может препятствовать фертильности кроме установленного у них вида бесплодия. Иницирующим фактором развития и прогрессирования неопластической трансформации шейки матки у женщин с бесплодием следует считать высококанцерогенный ВПЧ, о чем свидетельствует значительное преимущество (62,8%) инфицированных пациенток и рост частоты выявления ВПЧ при увеличении степени тяжести ЦИН. Среди причин бесплодия у пациенток с ЦИН, ассоциированной с ПВИ при вирусной нагрузке 3-5 и  $>5$  копий Іg ВПЧ/10<sup>5</sup>, преобладает трубный фактор (49,0%). Анализ распределения уровней экспрессии р16<sup>ink4a</sup> видам бесплодия показал достоверное преобладание трубного во всех группах исследования при диффузной реакции р16<sup>ink4a</sup>, что позволяет рассматривать ПВИ как одну из вероятных весомых причин нарушений репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, бесплодие, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

**Kindrativ E.O.**

### COMMUNICATION HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION WITH FEMALE INFERTILITY IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

**Summary.** To determine the relationship human papillomavirus (HPV) infection with infertility we studied the prevalence of HPV in women with different forms of infertility with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In work used clinical data (results of colposcopic studies) inpatient and outpatient charts of 250 patients with CIN, the PLR to detection of viral DNA HPV of high carcinogenic risk (WRC) and morphological (histological, histochemical, immunohistochemical) methods. The presence of genital warts in 13,6% of women can be regarded as a cervical factor that can impede fertility in addition to set their type of infertility. The initiating factor in the development and progression of neoplastic transformation of the cervix in women with infertility should be considered HPV of WRC,

as evidenced by the significant advantage (62,8%) infected patients and increase the frequency of detection of HPV by increasing the degree of severity of CIN. Among the causes of infertility in women with CIN associated with HPV- infection at 3-5 and viral load >5 copies of HPV Ig/10<sup>6</sup> prevails tubal factor (49,0%). Analysis of the expression levels of the distribution p16<sup>ink4a</sup> types of infertility showed a significant predominance of the pipe in all study groups in diffuse reaction p16<sup>ink4a</sup> that HPV can be considered as one of the probable good reasons reproductive disorders.

**Key words:** HPV-infection, infertility, cervical intraepithelial neoplasia.

Рецензент - к. мед. н., доц. Костюк В.М.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2016р.

Кіндратів Ельвіра Олександрівна - к. мед. н., доцент кафедри патоморфології та судової медицини ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"; +38(0342)528603; Kindrativ@mail.ru

© Тульчинський Г.В.

УДК: 616.714.1-089..666.3

Тульчинський Г.В.

Військовий медичний клінічний центр Центрального регіону м. Вінниця (вул. Князів Коріатовичів, 185, м. Вінниця, Україна, 21014)

## ЩІЛЬНІСТЬ КОНТАКТУ "КІСТКА-ІМПЛАНТАТ" ПІСЛЯ КРАНІОПЛАСТИКИ БІОКЕРАМІКОЮ "СИНТЕКІСТЬ"

**Резюме.** В статті представлено результати вивчення динаміки змін щільності зони контакту "кістка-імплантат" у хворих після краніопластики з використанням біокераміки "Синтекість". Зростання щільності контакту відбувається протягом часу і через 7 років після операції вона стає рівнозначною щільності кісток, що оточують імплантат.

**Ключові слова:** краніопластика, щільність контакту "кістка-імплантат", "Синтекість".

### Вступ

Низькі регенераторні властивості кісток черепа і велика кількість небажаних клінічних ефектів "трепанованого черепа" зумовлюють актуальність і практичну значущість вирішення проблеми адекватної краніопластики [5, 9, 10, 11]. До кінця не вирішених питань краніопластики залишається проблема вибору пластичного матеріалу. Багато дослідників, що займаються цією проблемою, вважають, що на сьогоднішній день немає пластичних матеріалів і методів краніопластики, що цілком задовольняють вимоги, які пред'являються реконструктивним операціям [8].

Найбільшу зацікавленість в теперішній час мають остеоіндукуючі матеріали і, зокрема, гідроксиапатитна кераміка. Ця сполука володіє унікальною біологічною сумісністю і, що найбільш важливо, створює в краніотомічному дефекті умови для утворення власної кісткової тканини [6, 12, 13]. В якості матеріалу для імплантації при кісткових дефектах різної локалізації в останній час стали використовувати біокераміку "Синтекість", в основі якої є синтетичний гідроксиапатит [4, 7].

**Мета:** вивчити динаміку змін щільності контакту "кістка-імплантат" у хворих після краніопластики, виконаної з використанням біокераміки "Синтекість".

### Матеріали та методи

До дослідження були включені хворі, яким була виконана краніопластика дефекту склепіння черепа біокерамікою "Синтекість" (БКС-11). У віддаленому післяопераційному періоді з метою контролю їм проводили КТ-дослідження. При цьому визначали щільність тка-

нин в зоні контакту імплантат-кістка за шкалою Хаунсфілда (1972) [1]. КТ виконували апаратом TOSHIBA AQUILION 16. Визначення щільності проводили за допомогою комп'ютерної програми eFilm LiteTM3.4.

Дослідження щільності контакту "кістка-імплантат" було виконано 18 хворим через 2 роки після краніопластики, 14 - через 5 років, 11 - через 7 років.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням програмного пакету STATISTICA 6.1. Динаміку змін кількісних залежних показників в групах оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона. Різницю між відповідними показниками рахували значущою при  $p \leq 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Результати дослідження динаміки зміни щільності контакту "кістка-імплантат" у хворих, що перенесли краніопластику з використанням біокераміки "Синтекість" (БКС-11) представлені в таблиці 1.

Середня щільність тканини в зоні контакту "кістка-імплантат" у 18 хворих через 2 роки після краніотомії склала  $497 \pm 16$  HU (рис. 1). При вивченні томограм у 14 хворих через 5 років після краніопластики встановлено, що щільність тканин в даній зоні контакту достовірно була вищою за показник, визначений через 2 роки після втручання, і складала  $908 \pm 24$  HU ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 2).

Через 7 років середній показник щільності тканин в зоні контакту "кістка-імплантат" у 11 хворих на комп'ютерних томограмах становив  $1297 \pm 21$  HU (рис 3).