

# Діагностика, патогенез, лікування передпухлинних процесів залозистого епітелію шийки матки у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя

**М.Н. Шалько**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті представлена проблема сьогодення, пов'язана з онкологічними захворюваннями каналу шийки матки у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, її зв'язок із запальними процесами ендocerвіку вірусно-бактеріального генезу, клініко-діагностичні критерії та лікувально-профілактичні тенденції сучасного лікування.

**Ключові слова:** цервікальна залозиста інтраепітеліальна неоплазія, рак шийки матки, ендocerвікс, безпліддя.

Виникнення і розвиток патологічних станів піхвової частини шийки матки (ШМ) – складний багатогранний процес, чимало аспектів якого на сьогоднішній день вивчені недостатньо. Як відомо, злоякісному процесу передують фонові та передракові стани шийки матки. Зважаючи на викладене, профілактика раку ШМ ґрунтується не тільки на ранньому виявленні патологічних змін, але і на лікуванні фонової і передракових захворювань [6, 9, 15, 19].

Широкомасштабні дослідження даної проблеми свідчать про різноманітність епідеміологічних, етіологічних та патогенетичних складових цієї патології [1, 3, 7, 18].

За даними останніх двох десятиліть, особливу увагу привернули залозисті ураження ШМ. Частково це стало результатом удосконалення діагностики патології ШМ. При кольпоскопічній та цитологічній нормі екзоцервіку зростає кількість ендocerвікальної патології – цервікальна залозиста інтраепітеліальна неоплазія (ЦЗІН) [8, 10, 13, 14, 16].

Згідно з термінологією Британських цитологів (2008) ендocerвікальний дискаріоз *in situ* має назву «цервікальна залозиста інтраепітеліальна неоплазія» (Cervikal glandular intraepithelial neoplasia, CGIN – ЦЗІН), у той час як в Американській системі Bethesda (TBS) (2001) використовують терміни: «атипові залозисті клітини» (AGC), «атипові залозисті клітини, які подібні непластичним» (AGC, favor neoplastic) та «аденокарцинома шийки матки *in situ*» [11]. Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду ВООЗ (1995) зовсім не враховує і не відображує ЦЗІН, так само як і Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів, що переглянуті та модифіковані на конгресі в Ріо-де-Жанейро в липні 2011 року [5]. Класифікація ВООЗ 2003 р. включає дисплазії залозистого епітелію в рубриці «Залозисті пухлини та їх попередники».

У нашій країні найбільш поширеною гістологічною класифікацією захворювань ШМ є запропонована І.А. Яковлевою, Б. Кукуте (1977), в якій ЦЗІН не висвітлена, хоча в рубриці фонових гіперпластичних процесів, пов'язаних з гормональними порушеннями, наявна підгрупа ендocerвікозу (простий, проліферувальний, той, що загоюється).

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) посідають провідне місце серед факторів, які формують трубно-перитонеальне безпліддя. Частота безпліддя у

пацієнток із запальними захворюваннями становить 72–74%, хоча у 50% пацієнток з трубним фактором безпліддя не вдається ідентифікувати причину ураження маткових труб [2, 4, 12, 15, 17].

Таким чином, ЦЗІН та ЗЗОМТ спостерігаються у жінок репродуктивного віку, мають спільні етіопатогенетичні чинники і взаємний негативний посилювальний вплив на фертильність та стан здоров'я жінок. В єдності цих складових і полягає проблема, вирішенню якої присвячене дане дослідження.

Використання комплексних оцінок ризику виникнення залозистої патології каналу ШМ дозволяє суттєво знизити рівень безпліддя серед населення та зберегти репродуктивну функцію жінок.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики залозистої інтраепітеліальної неоплазії епітелію ШМ у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, розроблення і обґрунтування сучасної тактики ведення та лікування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя (всього 210 осіб); які були розподілені на основну та контрольну групи. Основну групу склали 160 жінок, у 98 з яких було діагностовано слабку ЦЗІН, 44 жінки з помірною ЦЗІН та 18 жінок із тяжкою ЦЗІН. Контрольна група – 50 жінок без будь-яких клінічних та лабораторних ознак патології залозистого епітелію каналу ШМ з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Другим етапом нашого дослідження було лікування досліджуваної патології, де жінки основної групи були розділені на дві підгрупи. У підгрупу А увійшло 88 жінок, яких лікували запропонованим нами альтернативним методом: у 52 з яких було діагностовано слабку ЦЗІН, 27 жінок із помірною ЦЗІН та 9 жінок із тяжкою ЦЗІН. 72 жінки, які склали підгрупу В (група порівняння), отримували традиційне лікування: у 46 з яких було діагностовано слабку ЦЗІН, 17 жінок – помірну ЦЗІН та 9 жінок із тяжкою ЦЗІН.

Загальне клінічне дослідження складалося з детального збору анамнезу життя та перебігу хвороби з акцентуванням уваги на факторах ризику розвитку передраку та раку ШМ (РШМ). Ураховували вік пацієнтки, соціальний статус, перенесені захворювання статевих органів, хірургічні втручання на органах черевної порожнини та малого таза. Визначали початок статевого життя, кількість статевих партнерів, шкідливі звички (стаж паління, кількість вживаних цигарок протягом доби). Приділяли увагу застосуванню різних методів контрацепції, особливо гормональної та внутрішньоматкової.

При вивченні генеративної функції звертали увагу на наявність вагітностей в анамнезі, особливості їх перебігу та за-

вершення. Підвищену увагу привертала жінки, які перенесли багато інструментальних втручань на ендocerвіксі та порожнині матки – ускладнення після проведених маніпуляцій. Особливу увагу приділяли виявленню запальних захворювань ШМ, їх етіології.

Усім жінкам досліджуваних груп було проведено:

- бактеріоскопічне та цитологічне дослідження з визначенням індексу дискаріозу (ІД) із застосуванням «Протоколу цитологічного/бактеріоскопічного заключення», який включає термінологічну Американську систему Bethesda (TBS);
- визначення мікоплазм проводили бактеріологічним методом з чутливістю до антибіотиків, ПЛ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
- відеокольпоцервікоскопію просту і розширену виконували за допомогою відеокольпоскопа Scanner Ukraine Colposcope MK 200 № 054050 із застосуванням допоміжних цервікоскопів Є.В. Коханевич (А.с. № 178944) та за потреби – інструментального розширювача ендocerвіксу каналу ШМ;

УЗД органів малого таза апаратом LOGIK BOOK XP «75675 WX 9» № АС4 В-2219;

оптичну гістерорезектоскопію каналу ШМ апаратом «Еле ПС» (Н 402718А) з морфологічним дослідженням.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили з використанням пакету програм «STATISTICA» за стандартними методиками описової статистики (О.П. Мінцер і співавт., 2008).

Обчислювання виконували на персональному комп'ютері з процесором Intel Pentium® Dual-Core CPU T 4200 (2,00 GHz) за допомогою програмного пакету «Microsoft Office». Побудову графіків та діаграм проводили «Microsoft Excell 7.0».

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз вікової структури хворих показав, що частота виникнення ЦЗІН ШМ різного ступеня тяжкості досить висока у жінок віком 16–23 років і продовжує зростати, досягаючи піку у 24–34 роки.

Отже, жінок зі слабкою ЦЗІН ШМ у віці 16–23 роки було 36, що відповідно складає 36,73%, у віці 24–34 роки – 43 жінок (43,88%), 35–40 років – 19 пацієнток (19,39%); пацієнток, у яких виявлено помірну ЦЗІН ШМ у віці 16–23 роки, було 15, що відповідно складає 34,09%, у віці 24–34 роки – 24 жінки (54,55%), 35–40 років – 5 пацієнток (11,36%); жінок з тяжкою ЦЗІН ШМ відповідно у віці 16-23 роки було 3, що відповідно складає 16,67%, у віці 24–34 роки – 9 жінок (50,0%), 35–40 років – 6 пацієнток (33,33%).

Звідси випливає, що дисплазія залозистого епітелію ШМ – «привілей» молодих жінок активного репродуктивного віку. Таким чином, з метою зниження частоти виникнення тяжких форм ЦЗІН ШМ, слід проводити ретельне обстеження жінок репродуктивного віку.

Виявлено негативний вплив паління при розвитку ЦЗІН, так у жінок, які вкурюють більше 7 цигарок на добу слабкий ступінь був у 44,9%, помірний – у 27,27%, тяжкий – у 55,55%. Оскільки патогенна дія нікотину легше реалізується при вираженій «пластичності» епітелію ШМ, особливо в репродуктивному віці, тому отримані дані свідчать про те, що інтенсивність паління призводить до розвитку ступеня тяжкості ЦЗІН.

З найбільш поширених факторів ризику розвитку передпухлинної патології ШМ є: ранній вік початку статевого життя (12–16 років – 30,63%; 17–22 роки – 49,38%; більше 23 років – 20,0%) та часта зміна статевих партнерів (1–3 партнери – 13,75%; 4–9 партнерів – 24,38%; більше 10 партнерів – 61,88%), що побічно свідчить про роль сексуально-трансмісивних інфекцій. Крім того, можливо, що при частій зміні статевих партнерів відбувається контамінація піхви

Таблиця 1

**Характеристика кількості вагітностей у жінок обстежуваних груп**

Вагітності	Основна група (n=160)		Контрольна група (n=50)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Не було вагітностей	65	40,63	9	18,0
1–2 вагітності	59	36,87	38	76,0
3 і більше вагітностей	36	22,5	3	6,0
Інформативність обстеження	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05

Таблиця 2

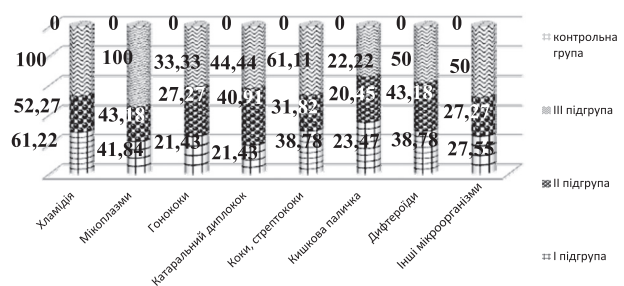
**Цитологічні прояви ЦЗІН**

Цитологічні прояви	Основна група (n=160)	
	Абс. число	%
Койлоцитоз	87	54,38
Дискератоз	134	83,75
Дискаріоз	160	100,0
Двоядерність	56	35,0
Багатаядерність	141	88,13
Інформативність обстеження	P>0,05	P>0,05

інфекційними агентами та іншими видами сапрофітної і патогенної мікрофлори, тому що місцевий імунітет не може компенсувати часте вторгнення сторонніх антигенів. Це є актуальним у молодому віці, оскільки призводить до раннього інфікування інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), і є наслідком омолодження хвороб жіночої статевої системи, а особливо до виникнення патологічних процесів ШМ, для яких вхідними воротами є наявність фізіологічної ектопії циліндричного епітелію та незавершеної метаплазії.

Аналізуючи отримані дані щодо впливу гормональних препаратів, слід зазначити чітку прямопропорційну залежність виникнення ЦЗІН від тривалості застосування гормональної контрацепції. Тобто, у жінок, які безперервно застосовують гормональні контрацептивні препарати протягом тривалого періоду (більше 5 років) ЦЗІН слабого ступеня була у 65,31%, ЦЗІН помірного ступеня – у 65,91%, ЦЗІН тяжкого ступеня – у 72,22%.

Результати досліджень (табл. 1) свідчать, що під час неодноразових інструментальних маніпуляцій у каналі ШМ відбувається руйнування покривного епітелію, який його вистилає, та відкриває вхідні ворота для вірусу папіломи лю-



**Спектр умовно-патогенної та патогенної мікрофлори у досліджуваних жінок**

дини (ВПЛ). Це призводить до виникнення ЦЗІН різного ступеня тяжкості і чим частіше втручання тим важчий ступінь ураження. Так роздільне лікувально-діагностичне вишкрібання було проведено у 58,75%, поліпектомія – у 29,38% пацієнток. Наведені дані є свідченням прямопропорційної залежності виникнення ЦЗІН від оперативних маніпуляцій, які були проведені в порожнині матки і, що найважливіше, безпосередньо у каналі ШМ.

Таким чином, за даними нашого дослідження, найвища частота виникнення ЦЗІН ШМ спостерігається у жінок після 24 років і не залежить від соціального статусу. До факторів ризику виникнення досліджуваної патології можна віднести поліпектомії та роздільне лікувально-діагностичне вишкрібання в анамнезі, часту зміну статевих партнерів, ранній початок статевого життя, безперервна гормональна контрацепція більше 5 років, паління.

За даними наших досліджень інфекційна патологія та умовно-патогенна мікрофлора сприяють розвитку ЦЗІН, що відображено на малюнку.

Отже, ґрунтуючись на наших дослідженнях, ми можемо стверджувати, що ендочервіцит в основній групі спричинювався переважно хламідії та мікоплазми і у більшості жінок цієї групи було виявлено наявність мікроорганізмів групи коків, стрептококів та дифтероїдів на тлі елементів запалення. У контрольній групі запального процесу каналу ШМ не було виявлено, хоча в анамнезі жінки лікувалися з приводу хламідійної, мікоплазмозової та стрептококової інфекцій. Отримані дані дають нам чітку відповідь стосовно однієї з основних причин, яка призвела до виникнення трубно-перитонеального фактора безпліддя у жінок, які увійшли до нашого дослідження.

З метою виявлення особливостей кольпоцервікоскопічної семіотики залежно від ступеня вираженості патологічного процесу, в ході дослідження був проведений аналіз кольпоцервікоскопічної картини патології каналу ШМ пацієнток досліджуваних груп.

Серед 98 жінок з ЦЗІН легкого ступеня запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію було виявлено у 69 жінок (70,41%), атипові судини – у 37 жінок (37,76%), передпухлинна зона трансформації – у 21 жінки (21,43%), атипова зона трансформації – у 12 жінок (12,24%), а ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій виявлено у 90 пацієнток (91,84%).

Слід зазначити, що у 33,26% випадків при проведенні кольпоцервікоскопічного дослідження виявлялася поєднана патологія епітелію ШМ. Найчастішими поєднаннями були запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію + ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій (72,5%), атипова зона трансформації + ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій (59,38%), запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію+атипова зона трансформації (54,38%), атипові судини + ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій (61,83%).

Серед 44 жінок з ЦЗІН середнього ступеня тяжкості запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію було виявлено у 26 жінок (59,09%), атипові судини – у 23 жінок (52,27%), передпухлинна зона трансформації – у 27 жінок (61,36%), атипова зона трансформації – у 36 жінок (81,82%), а ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій виявлено у 29 пацієнток (65,91%).

У 67,78% випадків при проведенні кольпоцервікоскопічного дослідження виявлялася поєднана патологія епітелію ШМ. Найчастішими поєднаннями були запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію + ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій + атипова зона трансформації (62,08%), атипові судини + передпухлинна зона трансформації + атипова зона трансформації (41,01%),

атипова зона трансформації + ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій + атипові судини (54,97%), атипові судини + атипова зона трансформації (43,7%).

Серед 18 жінок з ЦЗІН важкого ступеня запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію було виявлено у 13 жінок (72,22%), атипові судини – у 18 жінок (100%), передпухлинна зона трансформації – у 9 жінок (50,0%), атипова зона трансформації – у 18 жінок (100,0%), а ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій виявлено у 5 пацієнток (27,78%).

У 91,08% випадків при проведенні кольпоцервікоскопічного дослідження виявлялася поєднана патологія епітелію ШМ. Найчастішими поєднаннями були атипові судини + атипова зона трансформації + запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію (51,63%), атипові судини + атипова зона трансформації + передпухлинна зона трансформації (41,01%), атипові судини + атипова зона трансформації + ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій + передпухлинна зона трансформації (50,13%), атипові судини + атипова зона трансформації (43,7%).

Таким чином, отримані результати досліджень свідчать, що кольпоцервікоскопічними проявами ЦЗІН ШМ є: запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію, атипові судини, передпухлинна зона трансформації, атипова зона трансформації, ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій. Для ЦЗІН легкого ступеня більш характерним є моносимптомність кольпоцервікоскопічної семіотики. У поєднанні переважно із ацетобілим пістрявим гроніоподібним епітелієм (64,57%) чи запальними судинами на тлі ацетобілого диспластичного епітелію (63,44%). Для ЦЗІН середнього ступеня характерний синергізм двох кольпоцервікоскопічних проявів. Для ЦЗІН важкого ступеня характерне поєднання кількох кольпоцервікоскопічних проявів з атиповими судинами та атиповою зоною трансформації.

Отже найчастішим кольпоцервікоскопічним проявом ЦЗІН є ацетобілий пістрявий гроніоподібний епітелій, атипові судини та запальні судини на тлі ацетобілого диспластичного епітелію, а також передпухлинна зона трансформації з атиповою зоною трансформації, що зазначає ступінь важкості процесу.

З метою виявлення особливостей цитологічної семіотики у жінок з патологією ендочервіксу залежно від ступеня вираженості патологічного процесу проведено аналіз цитологічних даних патології каналу ШМ (табл. 2).

Таким чином, отримані результати досліджень свідчать, що цитологічними проявами ЦЗІН ШМ є: койлоцитоз, дискаріоз, дискератоз, двоядерність, багатоядерність. Для ЦЗІН легкого ступеня більш характерні дискаріоз з койлоцитозом або багатоядерністю, у поєднанні між собою чи одноосібно, а також подекуди в поєднанні з дискератозом чи двоядерністю. Для ЦЗІН середнього ступеня характерний синергізм дискаріозу з багатоядерністю, при поєднанні з койлоцитозом чи двоядерністю, чи дискератозом, або у сукупності двох і більше ознак. Для ЦЗІН важкого ступеня характерним є наявність багатоядерності з дискаріозом у поєднанні з койлоцитозом, двоядерністю, дискератозом у сукупності трьох і більше ознак.

При глибинному дослідженні залозистої патології каналу ШМ нами було визначено, що 18-й і йому подібні типи (45-й, 39-й) ВПЛ є переважними збудниками, які призводять до виникнення ЦЗІН, та є чи не одним з найважливіших діагностичних критеріїв у розпізнаванні виникнення даної патології у жінок репродуктивного віку на доклінічному етапі обстеження, що, на нашу думку, дає можливість, не лише вчасно діагностувати хворобу на ранніх етапах її виникнення, але й забезпечить попередження розвитку ЦЗІН та недопущення її озлоякіснення.

У жінок зі слабким ступенем ЦЗІН ШМ низькоонкогенні типи ВПЛ діагностовано у 2, що складає 2,04%, 18-й та йому подібні типи (39-й, 45-й) ВПЛ – у 68 жінок (69,39%), 16-й та йому подібні типи (31, 33, 35, 52, 58-й) ВПЛ у 16 досліджуваних (16,33%), а інші типи ВПЛ виявлено у 12 пацієнток (12,24%). У пацієнток з помірною ЦЗІН ШМ низькоонкогенні типи ВПЛ діагностовано не було, 18-й та йому подібні типи (39-й, 45-й) ВПЛ – у 35 жінок (79,55%), 16-й та йому подібні типи (31, 33, 35, 52, 58-й) ВПЛ у 6 досліджуваних (13,64%), а інші типи ВПЛ виявлено у 3 пацієнток (6,82%). У жінок з тяжкою ЦЗІН ШМ низькоонкогенні типи ВПЛ діагностовано також не було, 18-й та йому подібні типи (39-й, 45-й) ВПЛ – у 16 жінок (88,89%), 16-й та йому подібні типи (31, 33, 35, 52, 58-й) ВПЛ у 1 досліджуваної (5,56%), інші ж типи ВПЛ виявлено у 1 пацієнтки (5,56%). У контрольній групі при визначенні інфікованості на ВПЛ ми спостерігали такі результати: низькоонкогенні типи ВПЛ діагностовано у 27 жінок, що відповідно складає 54,0%, 18-й, 16-й та їм подібні (39, 45 і 31, 33, 35, 52, 58-й відповідно) типи ВПЛ діагностовано не було, а інші типи ВПЛ виявлено у 23 пацієнток (46,0%).

Поєднання цитологічного дослідження з розширеною кольпоцервікоскопією дає можливість знайти місце для прицільного цитологічного забору та біопсії, що є неймовірно складним, а подекуди і неможливим при патології залозистого епітелію каналу ШМ у зв'язку з його молодоступністю. Отримані дані цитології при патології ендодервіксу можуть бути хибнопозитивними та хибнонегативними. Це пояснюється появою атипичних клітин, які в 63,3% випадків імітуються запальними процесами чи атрофією, а в 51,9% індуковані ВПЛ. Отже, цитологічний скринінг при ВПЛ може пропускати випадки ЦЗІН.

У зв'язку з цим, для покращання діагностики патології ендодервіксу ми використовували ІД – відсоткове співвідношення низькодиференційованих клітин з дискаріозом до високодиференційованих клітин з дискаріозом, що дало нам можливість отримати високоінформативні результати цитологічних досліджень залозистих цервікальних дисплазій. ІД дозволяє не лише запідозрити наявність залозистої патології каналу ШМ, але й передбачити тенденцію до розвитку злоякісних змін на тлі інфікування ВПЛ.

Під час нашого дослідження було визначено ІД в основній групі, який відповідає слабкій (14–34%), помірній (35–49%) та тяжкій ЦЗІН (50% і більше), що свідчить про порушення диференціації клітин, збільшення ступеня дисплазії та в подальшому веде до анаплазії. При діагностуванні високого ступеня ІД ми можемо прогнозувати загрозу малігнізації та попередити її розвиток. Чим вищий ІД, тим більш виражені атипичні зміни, тобто ІД свідчить про аплазію.

Підвищення значень ІД до 25% дозволяє нам обрати вичікувальну тактику ведення таких хворих, тобто застосування консервативних методів лікування з подальшим контролем цитологічних, бактеріоскопічних даних та рівня ІД; у межах 25–50% – активна лікувальна тактика, тобто застосування на тлі консервативного лікування кріодеструкції; а вище 50% – проводити обов'язкову конізацію уражених ділянок ШМ.

Отже, одним з патогенетичних механізмів розвитку передухлинних процесів та РШМ є порушення проліферативної активності епітеліоцитів залозистого епітелію каналу ШМ. Визначення ІД та типової приналежності ВПЛ можуть бути патогномонічними маркерними тестами визначення ступеня проліферативної активності ураженого ендодервіксу ШМ, що дасть змогу опосередковано визначити ризик малігнізації даного передракового процесу.

При оцінюванні ультразвукових даних досліджуваної

патології в обох групах ми оцінювали наступні параметри: форма та об'єм ШМ (за методом трьох вимірів – довжина, ширина, товщина); різниця товщини передньої та задньої стінок ШМ (при сагітальному скануванні впоперек лінії каналу ШМ у місці найбільшої її товщини); ехогенність ШМ – основної та субендоцервікальної ділянки (при цьому зразком «середньої ехогенності» вважався незмінений міометрій, «пониженої ехогенності» – нормальний ендодервікс в ранню проліферативну фазу менструального циклу (МЦ), «підвищеної ехогенності» – нормальний ендодервікс у пізню секреторну фазу МЦ); товщину, контури та ехоструктуру ендодервіксу.

При проведенні енергетичної доплерографії за кількістю кольорових локусів визначали інтенсивність васкуляризації ШМ.

Аналізуючи отримані дані, було зазначено, що у 29 (29,59%) пацієнток з ЦЗІН легкого ступеня важкості була деформація ШМ; серед тих пацієнток, що мали ЦЗІН середнього ступеня важкості, неправильну форму ШМ діагностовано у 25 (56,82%), 18 пацієнток з ЦЗІН тяжкого ступеня важкості деформовану ШМ мали 15 (83,33%), тоді як у пацієнток у контрольній групі форма ШМ була правильною циліндричною або конічною у 100%.

Різниця товщини передньої та задньої стінок ШМ в І підгрупі становила  $1,86 \pm 1,2$  мм, що майже не відрізнялось від показника групи контролю ( $1,54 \pm 1,4$  мм), тоді як серед пацієнток II підгрупи цей показник вірогідно відрізнявся від контрольного ( $p < 0,05$ ) і дорівнював відповідно  $1,94 \pm 0,91$  мм і значно відрізнявся у жінок з ЦЗІН тяжкого ступеня важкості –  $2,86 \pm 1,08$  мм. Об'єм ШМ у жінок з ЦЗІН легкого ступеня важкості також був в межах норми, його середнє значення було  $5,93 \pm 1,76$  см<sup>3</sup> та не мало статистичних відмінностей порівняно із показником групи контролю –  $5,71 \pm 1,45$  см<sup>3</sup>. Об'єм ШМ у хворих із ЦЗІН середнього ступеня важкості був  $7,22 \pm 0,6$  см<sup>3</sup>. У групі хворих із ЦЗІН тяжкого ступеня відзначено вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення її об'єму до  $8,41 \pm 2,8$  см<sup>3</sup>.

Ехогенність ШМ була середньою у 100% здорових пацієнток. У 59 (60,2%) пацієнток з ЦЗІН легкого ступеня важкості ехогенність ШМ була середньою з потовщенням ендодервіксу, у 29 (29,59%) хворих даної групи відзначалось її зниження, у 10 жінок (10,20%) – поодинокі гіперехогенні субендоцервікальні вclusions на тлі потовщення ендодервіксу. У групі хворих з ЦЗІН середнього ступеня важкості 16 (36,36%) пацієнток мали середню ехогенність ШМ з потовщенням ендодервіксу, тоді як зниження ехогенності спостерігалось у 14 (31,82%), гіперехогенні субендоцервікальні вclusions на тлі потовщення ендодервіксу – у 14 (31,82%) хворих. Серед хворих із ЦЗІН тяжкого ступеня – 4 (22,22%) мали знижену ехогенність з потовщенням ендодервіксу та 14 (77,78%) – підвищену ехогенність на тлі потовщення ендодервіксу з множинними гіперехогенними субендоцервікальними вclusions.

У підгрупах пацієнток з ЦЗІН ШМ особливу увагу звернули на себе поодинокі або множинні дрібні субендоцервікальні гіперехогенні вclusions, описані Б.І. Зікіним (2001) як «субендоцервікальні перлини». Автор припустив, що ці вclusions є не що інше, як «акустичне відображення накопичень кератину, що супроводжує процес гіперкератозу».

Ехографічно однорідний ендодервікс з рівними зовнішніми та внутрішніми контурами був у всіх пацієнток контрольної групи (100%) та у 32 (32,65%) пацієнток з ЦЗІН легкого ступеня, у решти жінок спостерігалась нерівність внутрішніх контурів – 67,35% пацієнток. У групі хворих з ЦЗІН середнього ступеня важкості нерівні, локально потовщені зовнішні та внутрішні контури ендодервіксу зареєстровані в 38 (86,36%) випадках. У всіх пацієнток із ЦЗІН тяж-

кого ступеня відзначались ті чи інші зміни ендocerвікального комплексу у вигляді неоднорідності його ехографічної структури, нерівності зовнішніх і внутрішніх контурів та нерівномірної товщини.

Товщина ендocerвіку у здорових жінок групи контролю становила  $1,27 \pm 0,63$  мм, у хворих з ЦЗІН легкого ступеня важкості –  $1,32 \pm 0,71$  мм, у пацієток з ЦЗІН середнього ступеня –  $2,2 \pm 0,8$  мм, у групі хворих з ЦЗІН важкого ступеня –  $2,82 \pm 1,45$  мм ( $p < 0,05$ ).

Отже, до особливостей ураження ШМ ЦЗІН відносяться такі ознаки: неправильна форма ШМ; різниця товщини передньої та задньої стінок ШМ  $> 3$  мм; зниження або підвищення ехогенності строми ШМ, особливо її субендоцервікальної зони; неоднорідність ехоструктури, особливо з наявністю гіперехогенних включень в ендocerвіксі («субендоцервікальних перлин»); потовщення більше 2 мм, нерівність контурів та неоднорідність структури ендocerвікального комплексу.

Деструкція патологічного вогнища без ліквідації етіологічних факторів є лише симптоматичною терапією і дає нестійкий, «косметичний» ефект. У цих випадках епітелізація відбувається на фоні персистивного запалення, що призводить до її неповноцінності та є передумовою для рецидиву з виникненням дисплазії.

Для оцінювання ефективності різних методів лікування ЦЗІН хворі були розділені на 2 підгрупи. З 160 жінок з ураженням ендocerвіку 72 проводили загальноприйняте лікування (кріодеструкція, петлева ексцизія, діатермокоагуляція ШМ). У другу підгрупу увійшли 88 пацієток, яким на першому етапі проводили етіопатогенетичне лікування з урахуванням виявлених інфекційних агентів і відновленням нормального мікробіоценозу піхви, а також із включенням імунomodulatoryної терапії з антивірусною активністю –  $\alpha$ -2 $\beta$ -інтерферонами. Схеми лікування підбирали індивідуально та диференційовано залежно від інфекційного збудника.

Запропонована нами комплексна терапія, яка включала 2 етапи – ліквідацію інфекційного фактора на фоні імунomodulatoryної терапії і наступну деструкцію патологічного вогнища, виявилася ефективною у 85,73%. Цитоморфологічний склад лейкоцитів у мазках свідчив про відсутність запалення. Отже, створювалися всі умови для повноцінної епітелізації залозистого епітелію ШМ і його нормальної життєдіяльності. Слід підкреслити важливість тривалого збереження всіх параметрів мікробіоценозу піхви, оскільки, за даними Д.Ю. Айрапетова (2008), морфологічно процес повного відновлення структури ШМ завершується тільки через 9–12 міс.

У ході проведеного дослідження протягом 8 міс динамічного спостереження було виявлене достовірне зниження частоти післяопераційних ускладнень. Також слід зазначити, що в підгрупі жінок, які отримували традиційне лікування, частота рецидивів ЦЗІН становила 27,06%. У пацієток, які отримували запропоноване альтернативне лікування, протягом динамічного спостереження рецидиви ЦЗІН виявлені у 14,27% випадків.

Особливу увагу слід приділяти тактиці ведення молодих жінок (до 24 років) з патологією каналу ШМ та трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Ураховуючи встановлені етіопатогенетичні механізми виникнення проліферативних процесів ШМ, які є коменсалом виникнення трубно-перитонеального безпліддя, в лікуванні даної патології суттєве значення має проведення терапії, спрямованої на ліквідацію патологічних агентів запального генезу як кофактора розвитку дисплазії залозистого епітелію ШМ, причому, не лише за допомогою антибактеріальних препаратів, а й шляхом стимуляції власних захисних ресурсів організму завдяки  $\alpha$ -2 $\beta$ -інтерферонам.

Ліквідація причинного фактора дозволяє застосовувати щадні методи лікування з можливим глибинним впливом на патологічний процес незалежно від його локалізації в каналі ШМ, що дуже важливо, оскільки передрак і РШМ найчастіше зустрічаються у жінок репродуктивного віку, які у перспективі бажають мати дітей.

При динамічному спостереженні негативні результати обстеження на сексуально-трансмісивні інфекції та ліквідація запального процесу поєднувалися з відсутністю атипії залозистого епітелію ШМ. Позитивним у даному способі лікування є можливість настання та виношування вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Це свідчить про прийнятність такого підходу до ведення і лікування молодих жінок з легким та помірним ступенем ЦЗІН. У той самий час, рецидив ЦЗІН ми вважаємо показанням до більш радикального лікування, оскільки в таких випадках існує інша нез'ясована причина розвитку патології залозистого епітелію ШМ.

Тому жінкам зі слабким ступенем важкості ЦЗІН нами було застосовано очікувальну тактику ведення хворих, яка полягає у призначенні етіопатогенетичного лікування, препаратів, спрямованих на відновлення нормального мікробіоценозу піхви, з використанням  $\alpha$ -2 $\beta$ -інтерферону та динамічним спостереженням кожні 2 міс протягом року, при регресі спостереження кожні 6 міс протягом 2 років. У 94,23% випадків, у яких був ІД низького ступеня, рецидивів патології ендocerвіку не спостерігалось, у решти 5,77% хворих через 8 міс ми спостерігали статичну процесу, слід зазначити, що дані жінки мали помірний ступінь ІД, і їм було проведено кріодеструкцію ШМ. При подальшому спостереженні рецидивів не було. У контрольній групі статика процесу через 8 міс спостереження серед жінок з слабкою ЦЗІН була у 36,96%.

При помірному ступені важкості ЦЗІН нами було застосовано активну тактику ведення хворих, що полягає у призначенні етіопатогенетичного лікування з використанням  $\alpha$ -2 $\beta$ -інтерферону і подальшою кріодеструкцією пульсовим методом з динамічним спостереженням кожні 2 міс протягом року, у разі рецидиву застосування петлеподібної ексцизії, при регресі спостереження кожні 6 міс протягом 2 років. У 74,07% випадків ми спостерігали перехід ЦЗІН у слабку форму (ІД у даного контингенту був легкого ступеня) і в подальшому застосовували повторну кріодеструкцію патологічного вогнища, у 25,93% жінок (ІД – помірного-тяжкого ступеня) спостерігалася статика процесу, з подальшим застосуванням петлеподібної ексцизії. При подальшому спостереженні рецидивів не було. У контрольній групі статика процесу через 8 міс спостереження серед жінок з помірною ЦЗІН була у 52,94%.

При важкому ступені важкості ЦЗІН нами було застосовано активну тактику ведення хворих, що полягає у призначенні етіопатогенетичного лікування з використанням  $\alpha$ -2 $\beta$ -інтерферону і подальшою кріодеструкцією пульсовим методом у разі легкого-помірного ступеня ІД та електрокоагуляцію ШМ при високому ІД з динамічним спостереженням кожні 2 міс протягом року, у разі рецидиву застосування петлеподібної ексцизії, при регресі спостереження кожні 6 міс протягом 2 років. У 11,11% жінок ми спостерігали перехід у слабку ЦЗІН (ІД у даного контингенту був легкого ступеня) і в подальшому було проведено повторну кріодеструкцію ШМ, у 77,78% випадків ми спостерігали перехід ЦЗІН у помірний ступінь важкості (ІД у даного контингенту був помірного-тяжкого ступеня). Даним жінкам із ІД помірного ступеня було проведено петлеподібну ексцизію патологічного вогнища, за наявності ІД високого ступеня – діатермоелектрокоагуляцію ШМ. У однієї жінки (11,11%) була наявна статика процесу, слід зазначити, що рівень ІД у неї був 85%, а тому їй

було проведено діатермоелектрокоагуляцію ШМ. При подальшому спостереженні рецидивів не було.

У контрольній групі статика процесу через 8 міс спостереження серед жінок з тяжкою ЦЗІН була у 33,33%.

### ВИСНОВКИ

У роботі теоретично узагальнено та представлено нове рішення актуальної проблеми задачі сучасної гінекології – оптимізації виявлення передпухлинних процесів залозистого епітелію каналу шийки матки (ШМ) у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, обґрунтовано їхній

#### **Диагностика, патогенез, лечение предопухолевых процессов железистого эпителия шейки матки у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия** **М.Н. Шалько**

В статье представлена проблема современности, связанная с онкологическими заболеваниями канала шейки матки у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, ее связь с воспалительными процессами эндцервика вирусно-бактериального генеза, клинико-диагностические критерии и лечебно-профилактические тенденции современного лечения.

**Ключевые слова:** цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, эндцервикс, бесплодие.

зв'язок із запальними процесами ендцервіксу вірусно-бактеріального генезу, визначено клініко-діагностичні критерії та лікувально-профілактичні методи лікування.

Таким чином, комплексне обстеження хворих з передраковими процесами ШМ, ліквідація факторів і кофакторів канцерогенезу, відновлення нормального «середовища існування» цервікального епітелію дають можливість не тільки підвищити ефективність хірургічного лікування цієї патології, але й використовувати шадну органозберігальну терапію, що є визначальним у жінок раннього репродуктивного віку.

#### **Diagnosis, pathogenesis, treatment of precancer processes glandular epithelium of the cervix in women with tubal-peritoneal factor infertility** **M.N. Shalko**

This paper presents a problem of our connected with cervical cancer of the cervix in women with tubal-peritoneal factor infertility, its relationship with inflammatory endocervical viral and bacterial origin, clinical and diagnostic criteria and prophylactic treatment of contemporary trends.

**Key words:** CGIN, cancer of the cervix, endocervix, infertility.

### Сведения об авторе

Шалько Мирослава Назаровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арутюнян А.Г. Сравнительные характеристики анамнестических и некоторых клинико-лабораторных показателей у больных с различной патологией шейки матки / А.Г. Арутюнян // Терапевт. – 2009. – № 8. – С. 38–44.
2. Бохман Я.В. Пособие по онкогинекологии. // Л.: Медицина, 1989. – С. 464.
3. Вакцины для профилактики рака шейки матки / Под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера; пер. с англ. / под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 192 с.
4. Возникевич И.Г. Клинико-морфологическое обоснование тактики ведения женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / И.Г. Возникевич. – Омск, 1993. – 22 с.
5. Данилова Н.В. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей / Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина, Т.В. Кекеева, П.Г. Мальков, Г.А. Франк; под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2012. – 116 с.
6. Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки / К.П. Ганина, Э.В. Коханевич, А.Н. Мельник. – К., 1984. – 157 с.
7. Клиническая кольпоскопия. Иллюстрированное руководство / Б.С. Аппар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. под общей ред. В.Н. Прилепской. – М.: Практическая медицина, 2012. – 496 с.
8. Прилепская В.Н. Возрастные особенности шейки матки. Современные методы диагностики патологии шейки матки / В.Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 6. – С. 51–54.
9. Прилепская В.Н. Патология шейки матки, диагностические возможности цитологического метода исследования. / В.Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 6. – С. 45–49.
10. Рудакова Е.Б. Проллиферативная активность эпителия шейки матки при инфекциях, переданных половым путем / Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов, И.Г. Возникевич // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 1. – С. 48–50.
11. Тимуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас / Э.Тимуш, К. Адамс; [пер. с англ. под ред. Н.И. Кондрикова]. – М.: Практическая медицина, 2009. – 251 с.
12. Трансвагинальная эхография при патологии шейки матки: учеб.пособ. / [Р.Я. Абдулаев, В.В. Каминский, О.В. Грищенко, А.Х. Сибханкулов]. – Харьков: Нове слово, 2012. – 116 с.
13. Aspectos epidemiológicos do cancer cervical / A. Aleixo-Neto // Rev. Saude Publica. – 1991. – V. 25, № 4. – P. 326–333.
14. Becker T.M. Cigarette smoking and other risk factors for cervical dysplasia in southwestern Hispanic and non-Hispanic white women / T.M. Becker, C.M. Wheeler, N.S. McGough [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1994. – V. 3, № 2. – P. 113–119.
15. Chou P. Review on risk factors of cervical cancer / P. Chou // Chung Hua I. Hsueh. Tsa Chih. Taipei. – 1991. – V. 48, № 2. – P. 81–88.
16. Franco E.L. Viral etiology of cervical cancer: a critique of the evidence / E.L. Franco // Rev. Infect. Dis. – 1991. – V. 13, № 6. – P. 195–206.
17. Gitsch G. Oral contraceptives and human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia / G. Gitsch, C. Kainz, M. Studnicka [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 1992. – V. 252, № 1. – P. 25–30.
18. Stanimirovic B. Mesto humanih papiloma virusa među faktorima rizika cervikalnog karcinoma. / B. Stanimirovic // Jugosl. Ginek. Perinatol. – 1990. – V. 30, № 1–2. – P. 3–6.
19. Stanimirovic B. Carcinoma of the cervix uteri and risk factors / B. Stanimirovic, R. Grob, R. Rudlinger // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 1990. – V. 11, № 1. – P. 51–56.

Статья поступила в редакцию 27.11.2013