

# Клінічна характеристика диспластичного процесу шийки матки у жінок з розладами репродуктивної функції

**Е.О. Кіндратів**

Івано-Франківський національний медичний університет»

Робота присвячена аналізу амбулаторних та стаціонарних карт 250 жінок з розладами репродуктивної функції, що знаходились на лікуванні в Прикарпатському центрі репродукції людини. У всіх пацієнток під час гістологічного дослідження верифікована цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН). При аналізі амбулаторних та стаціонарних карт хворих враховували чинники, що могли призвести до розвитку ЦІН: вік пацієнтки, соціально-економічний статус, характер репродуктивної функції (дітородна функція, сексуальна функція, менструальна функція), гінекологічний статус, супутні сексуально-трансмісивні генітальні інфекції, наявність цервікальної патології в минулому і методи їх лікування. Установлена певна закономірність між факторами ризику розвитку ЦІН та ступенем диспластичного процесу.

**Ключові слова:** дисплазія шийки матки, розлади репродуктивної функції.

Однією з проблем сучасної гінекології є з'ясування причин безпліддя та відновлення порушеної репродуктивної функції [1, 2, 4, 10, 11]. Спеціальна програма ВООЗ з репродукції людини дозволила виділити низку факторів, що зумовлюють розвиток жіночого безпліддя: сексуальна дисфункція, гіперпролактинемія, органічні розлади гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, аменорея з підвищеним рівнем фолікулоstimулювального гормону, аменорея з нормальним рівнем естрадіолу, аменорея зі зниженим рівнем естрадіолу, олігоаменорея, нерегулярний менструальний цикл/ановуляція, ановуляція з регулярним циклом, вроджені аномалії розвитку статевих органів, двобічна непрохідність маткових труб, спайковий процес у малому тазі, ендометріоз, набута патологія матки та шийки, вроджені порушення прохідності маткових труб, набуті ураження яєчників, туберкульоз статевих органів, ятрогенні фактори, системні захворювання, негативний посткоїтальний тест, нез'ясовані причини [13].

Активно вивчають роль вірусної інфекції в етіології хронічних запальних захворювань у жінок і розвитку безпліддя. Серед збудників вірусних інфекцій у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям найбільше значення має вірус простого герпесу, особливо 2-го типу, та цитомегаловірусна інфекція [3, 7, 12]. Сьогодні на особливу увагу заслуговує вірус папіломи людини (ВПЛ). Інфікування ВПЛ супроводжується зниженням фертильності, розвитком хронічних захворювань, безпліддям і виникненням незворотних порушень в органах репродуктивної системи, ВПЛ впливає на розвиток патології вагітності та призводить до великих перинатальних втрат [3, 6]. Крім цього, ВПЛ з найбільш онкогенним потенціалом є етіологічним фактором процесу канцерогенезу шийки матки [5, 8, 9].

**Мета дослідження:** вивчення чинників, що можуть призводити до розвитку ЦІН у жінок з розладами репродуктивної функції.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведений аналіз амбулаторних та стаціонарних карт 250 жінок з розладами репродуктивної функції, що знаходились на лікуванні в Прикарпатському центрі репродукції людини, у яких під час гістологічного дослідження верифікована ЦІН. Залежно від ступеня важкості ЦІН всі випадки розділені на три групи: 1-а група – 110 випадків з легким ступенем ЦІН (ЦІН-I); 2-а група – 86 випадків з ЦІН помірного ступеня (ЦІН-II); 3-я група – 54 випадки з ЦІН важкого ступеня (ЦІН-III).

При аналізі враховували чинники, що можуть призвести до розвитку ЦІН: вік пацієнтки, соціально-економічний статус, характер репродуктивної функції (дітородна функція, сексуальна функція, менструальна функція), гінекологічний статус, супутні сексуально-трансмісивні генітальні інфекції, наявність цервікальної патології в минулому і методи їх лікування.

Усі пацієнтки обстежені на патогенні типи генітальних інфекцій згідно з клінічними протоколами (наказ № 582 МОЗ України від 15.12.2013 р.). Для дослідження біотопа піхви та каналу шийки матки використовували бактеріоскопічні, імуноферментні, бактеріологічні та молекулярно-біологічні методи. Усі пацієнтки були обстежені на предмет виявлення папіломавірусної інфекції (ПВІ). Для виявлення ПВІ як найбільш чутливий метод застосовували полімеразну ланцюгову реакцію з гібридаційно-флюоресцентною детекцією в реальному часі. Ідентифікували ДНК ВПЛ 12 типів (16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типів). Наведені типи володіють високою онкогенною властивістю щодо неопластичної трансформації та розвитку карциноми шийки матки.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік хворих коливався від 19 до 43 років. Середній вік пацієнток склав  $29,4 \pm 1,3$  року. Отримані результати свідчать, що на ЦІН страждають жінки з інфертильністю різних вікових груп. До вікової групи від 19 до 25 років входять 66 жінок (26,4%), у віці від 26 до 30 років – 73 жінки (29,2%), від 31 до 35 років – 84 (33,6%). У віковій категорії 36–46 років є 27 жінок, що складають 10,8%. Таким чином, найбільшу частку (62,8%) склали жінки у віці від 26 до 35 років.

При обстеженні жінок з ЦІН при безплідді аналізували соціально-економічний статус, який може прямо або опосередковано впливати на розвиток ЦІН.

Серед обстежених жінок з розладами репродуктивної функції були службовці, робітниця, домогосподарки та студентки. За соціальним статусом у всіх групах переважали жінки, які відносяться до службовців (78,4%). Окрім службовців, ЦІН зустрічалась серед робітниць (4,8%) та домогосподарок (14,0%), незначна кількість (2,8%) – серед студенток.

Особливу увагу при обстеженні жінок надавали дослідженню репродуктивної функції. За даними анамнезу, з початку статевого життя один статевий партнер був у 89 (35,6%) пацієнток, 2 і більше – у 161 (64,4%) пацієнтки.

Вірусне навантаження ВПЛ в обстежених пацієнток

Копій Ig ВПЛ/10 <sup>5</sup> клітин	Групи дослідження						Усього, n=250	
	ЦІН-I, n=110		ЦІН-II, n=86		ЦІН-III, n=54			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<3	22	35,5	17	32,1	13	30,95	52	33,1
3-5	29	46,8	21	39,6	15	35,7	65	41,4
>5	11	17,7	15	28,3	14	33,3	40	25,5
Усього	62	56,4	53	61,2	42	77,7	157	62,8

Серед обстежених жінок в шлюбі були 232 (92,8%), з яких у 31 (13,3%) – повторний шлюб. Поза шлюбом плану-вали вагітність 18 жінок (7,2%).

Аналіз дітородної функції показав, що у 34,8% мала місце вагітність, 20,8% вагітностей закінчилися фізіологічними пологами. В основній групі жодного разу не вагітніли 146 жінок (58,4%): при ЦІН-I – 48 (43,6%); при ЦІН-II – 53 (61,2%); при ЦІН-III – 45 (83,3%). Ектопічна вагітність (трубна) мала місце в 34 випадках (13,6%): при ЦІН-I – в 18 (16,4%); при ЦІН-II – в 12 (13,9%); при ЦІН-III – в 4 (7,4%). Порушення нормальної вагітності відзначено у 20 випадках (8,0%): мимовільний аборт мав місце у 16 пацієнток (6,4%), артіфіційний – у 4 (1,6%) від загальної кількості обстежених жінок з ЦІН при розладах репродуктивної функції.

Первинне безпліддя діагностовано у 58,4% жінок, вторинне – у 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 відзначено у 27,2%, гормональне безпліддя діагностовано у 37 пацієнток (14,8%), поєднані фактори мали місце у 24 випадках (9,6%). Аналізуючи розподіл причин первинного безпліддя за ступенем диспластичного процесу шийки матки відзначається зростання частоти виявлення гормонального безпліддя при ЦІН-III у 2,4 та 1,6 разу, відповідно до показників ЦІН-I та ЦІН-II. Показник трубного безпліддя при ЦІН-III є вищим у 3,3 разу за показник при ЦІН-I та у 1,8 за показник при ЦІН-II. Частка поєданого безпліддя вдвічі вища при ЦІН-III за частку при ЦІН-I та ЦІН-II.

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 неуточненими формами. У загальній кількості обстежених жінок вторинне трубне безпліддя становить 25,2%, перитонеальне – 10,0%, поєдане має місце у 3,6% пацієнток. Аналізуючи розподіл причин безпліддя залежно від ступеня важкості дисплазії, привертає увагу домінування ЦІН-I практично у всіх випадках.

Тривалість безпліддя у пацієнток з ЦІН від 1 до 3 років була у 87 спостереженнях (34,8%), від 4 до 6 років – у 98 жінок (39,2%), 7 років і більше – у 65 (26,4%) пацієнток. Середній показник тривалості безпліддя склав 5,4±1,9 року: при ЦІН-I – 4,7±1,8 року; при ЦІН-II – 4,7±1,9 року; при ЦІН-III – 5,9±1,7 року.

Початок статевого життя коливався від 15 до 24 років. При цьому відзначається рівномірний розподіл між групами дослідження. Початок статевого життя до 18 років зареєстровано у 62 випадках (24,8%): при ЦІН-I – у 27 (24,5%) жінок; при ЦІН-II – у 21 пацієнтки (24,4%); при ЦІН-III такий показник склав 25,9% (14 жінок).

Найбільша кількість, а саме 179 пацієнток (71,6%) почали статеве життя у віці від 18 до 20 років. Середній вік склав 18,3±1,4 року при ЦІН-I, у жінок з ЦІН-II – 18,9±1,8 року, при ЦІН-III – 18,6±1,7 року.

Вивчаючи менструальну функцію жінок, враховували початок менструації, період становлення та характеристику циклу.

Аналіз менструальної функції показав, що початок менар-

хе переважав у віці раніше 15 років як у жінок контрольної групи (93,3%), так і у жінок з диспластичними процесами шийки матки (при ЦІН-I – 88,2%, при ЦІН-II – 91,2%, при ЦІН-III – 85,2%). Період становлення менструації переважно відбувався протягом року. У більшості спостережень мав місце нормальний менструальний цикл (62,8%). Нормальний цикл при ЦІН-I мав місце у 71,8%, при ЦІН-II – у 54,7%, при ЦІН-III – у 57,4%. Нерегулярна менструація спостерігалась у 28,4% жінок.

Аналіз гінекологічних супутніх захворювань у хворих з ЦІН при безплідді засвідчив наявність у переважної кількості хронічних запальних захворювань органів репродуктивної системи – 86,8% спостережень. При ЦІН-I цей показник склав 87,3%, при ЦІН-II – 89,5%, при ЦІН-III – 81,5%, в контрольній групі – 16,7%.

Комбінована генітальна патологія також характеризується високими показниками та виявлена у 63,2% пацієнток. При ЦІН-I комбінована генітальна патологія зустрічається у 57,3% обстежених жінок, при ЦІН-II у 66,3%, при ЦІН-III – у 70,4% пацієнток.

Аналізуючи анамнестичні дані пацієнток, встановлено наявність попередніх хірургічних методів лікування цервікальної патології у 108 обстежуваних (43,2%), з яких при ЦІН-I – у 43,6%, при ЦІН-II – у 37,2% та при ЦІН-III – у 51,9%. Найбільшу частку склали діатермоелектрична конізація – 59 випадків (54,6%), криодеструкція застосована у 27 пацієнток (25,0%), лазеродеструкція – у 15 жінок (13,9%) та у 2,8% мали місце ножова або електроконізація.

Вивчення мікробіологічних аспектів в розрізі ЦІН не-обхідне для виявлення того чи іншого чинника, або асоціації чинників, які є основними кофакторами у її виникненні та прогресуванні.

Аналіз даних мікробіологічного дослідження показав, що у 98 (39,2%) жінок ідентифікований ДНК ВПЛ. Встановлена присутність ДНК ВПЛ в 62 пацієнток (56,4%) при ЦІН-I, у 53 (61,2%) – при ЦІН-II та у 42 (77,7%) – при ЦІН-III. Частота виявлення ВПЛ збільшується зі зростанням ступеня важкості неопластичного процесу при ЦІН-II у 1,1 разу в порівнянні з ЦІН-I, при ЦІН-III у 1,4 та у 1,3 разу відповідно до показників ЦІН-I та ЦІН-II.

Аналізуючи дані кількісного визначення ВПЛ, встановлені три варіанти вірусного навантаження (копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин) (таблиця). 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.

Аналіз розподілу вірусного навантаження до ступеня важкості ЦІН свідчить, що у трьох групах переважає кількість значення 3-5 копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин (41,4%): при ЦІН-I цей показник спостерігався у 46,8%, при ЦІН-II – у 39,6 та при ЦІН-III – у 33,3%.

Оскільки існує думка, що вірус простого герпесу 2-го типу (ВПГ2) потенціє диспластичний процес в шийці матки, особливо за наявності ВПЛ, ми проаналізували його показник. Вивчаючи генітальний мікробіоценоз у жінок з ЦІН, асоційованої з ПВІ ВПГ2 виявлений у 22 пацієнток (14,01%). Простежується взаємозв'язок асоціації ВПЛ та

ВПГ2 зі ступенем важкості неопластичного процесу, так при ЦІН-I дана асоціативна форма встановлена у 11,3% пацієнток, при ЦІН-II – у 15,1%, при ЦІН-III – у 16,7%.

Домінантною інфекцією, що супроводжує ПВІ, є грибок (45,9%), частота виявлення якої є найвищою при ЦІН-III (54,8%). Разом із ПВІ у жінок з ЦІН виявляють інфекцію, що передається статевим шляхом, а саме *Chlamydia trachomatis* (25,5%), *Mycoplasma genitalium* (11,5%), *Ureaplasma urealyticum* (8,9%).

Таким чином, проведений аналіз амбулаторних та стаціонарних карт пацієнток з ЦІН при розладах репродуктивної функції дозволив встановити певні закономірності. Відзначають зв'язок між віком та ступенем неопластичного процесу. В основному ЦІН-I виявляли у жінок віком 19–30 років, після 30 років спостерігають зростання частки виявлення ЦІН-II та ЦІН-III. Такий віковий розподіл свідчить про виникнення інтраепітеліального ураження в ранньому віці та повільне його прогресування. Відсутність низького соціально-економічного статусу обстежених жінок не дозволяє розглядати його як фактор індукції ЦІН. Аналізуючи розподіл причин безпліддя залежно від ступеня важкості дисплазії, привертає увагу домінування ЦІН-I у всіх випадках. Простежується зв'язок між тривалістю безпліддя та ступенем важкості ЦІН. Чим триваліший

термін інфертильності, тим більше зростає частка верифікації важкого інтраепітеліального ураження шийки матки. Порівняльний аналіз менструальної функції у обстежених жінок із ЦІН при розладах репродуктивної функції не виявив суттєвих міжгрупових відмінностей. Результати обстежень свідчать про вагомий частку супутньої гінекологічної патології у жінок з ЦІН при розладах репродуктивної функції. Ця обставина може впливати на перебіг диспластичного процесу шийки матки, асоційованого з ПВІ. Аналіз стану мікробіоценозу піхви та каналу шийки матки в обстежених жінок свідчить про наявність умовно-патогенної флори, інфекцій, що передаються статевим шляхом, та вірусного інфікування статевих органів при ЦІН у жінок з розладами репродуктивної функції. Встановлений видовий спектр мікроорганізмів, що свідчить про наявність глибоких розладів у мікробіоценозі.

Це дає можливість стверджувати, що у обстежених пацієнток в розвитку диспластичного процесу шийки матки має значення інфекційний фактор, а саме асоціації мікроорганізмів з наявністю ВПЛІ високошвидкісного онкогенного потенціалу з вірусним навантаженням >3 Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин та дозволяє розцінювати інфекційний фактор як одну з вагомих причин порушення репродуктивної функції.

**Клиническая характеристика диспластического процесса шейки матки у женщин с нарушением репродуктивной функции**  
**Э.А. Киндратив**

Работа посвящена анализу амбулаторных и стационарных карт 250 женщин с нарушением репродуктивной функции, которые находились на лечении в Прикарпатском центре репродукции человека. У всех пациенток при гистологическом исследовании верифицирована цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН). При анализе амбулаторных и стационарных карт учитывали факторы, которые могли привести к развитию ЦИН: возраст пациентки, социально-экономический статус, характер репродуктивной функции (детородная функция, сексуальная функция, менструальная функция), гинекологический статус, сопутствующие сексуально-трансмиссивные генитальные инфекции, наличие цервикальной патологии в прошлом и методы их лечения. Выявлена некоторая закономерность между факторами риска развития ЦИН и степенью тяжести диспластического процесса.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, расстройства репродуктивной функции.

**Clinical characteristics of cervical intraepithelial neoplasia in women with the disorder reproductive function**  
**E.O. Kindrativ**

Work is devoted to the analysis of outpatient and inpatient cards 250 women with disorders of the reproductive functions that have been patients in Carpathian reproduction center. In all women during histological examination was diagnosed cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In the analysis of outpatient and inpatient maps of patients account for factors that may have a role in the development of CIN: age of the patient, socio-economic status, the nature of reproductive function (fertility, sexual function, menstrual function), gynecological status, concomitant (sexually transmitted infections) genital infections, the presence of cervical disease in the past, and methods of treatment. We installed certain regularity between risk factors for CIN and degree of dysplastic process.

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, disorders of reproductive function.

**Сведения об авторе**

Киндратив Эльвира Александровна – ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 992-10-86

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Вацик М.М. Клініко-патогенетичні особливості непліддя, зумовленого запальними захворюваннями жіночої репродуктивної сфери хламідійної етіології та їх медикаментозна корекція / Вацик М.М., Островська О.М. // Здоров'я жінки. – № 1 (21). – 2005. – С. 145–151.  
2. Воспалительные заболевания половых органов женщины и их влияние на репродукцию / В.А. Аксененко, М.В. Лайпанова, Е.Б. Лавриненко, Е.М. Кошель // Проблемы репродукции: III междунар. конгресс по репродуктивной медицине. – М., 2009. – С. 267–268.  
3. Гинзбург Б.Г. Влияние некоторых вирусных инфекций на частоту репродуктивных потерь, внутриутробное и постнатальное развитие ребенка // Проблемы репродукции. – № 4. – 2011. – С. 84–91.  
4. Коновалов В.И. Современная диагностика и лечение сочетанных форм женского бесплодия / В.И. Коновалов, О.В. Коровникова, Т.В. Янчук [и др.] // IV Междунар. конгресс «Актуальные вопросы вспомогательных репродуктивных технологий (проблемы и решения)». – М., 2007. – С. 32–33.  
5. Куприянко М.В. Роль папилломавирусной инфекции в генезисе рака шейки матки // Инфекционные болезни. – 2001. – № 4. – С. 66–70.  
6. Мелехова Н.Ю. Папилломавирусное поражение шейки матки в клинике женского бесплодия / Н.Ю. Мелехова, А.Н. Иванян, Н.Н. Кондратенко // Ма-

териалы III Российского форума «Мать и дитя». – М., 2001. – С. 350–351.  
7. Пирогова В.И. Репродуктивное здоровье і генітальний герпес – дискусійні питання // Здоров'я жінки. – 2005. – № 2 (22). – С. 159–162.  
8. Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки (Обзор литературы) // Клини. лаб. диагност. – 2003. – № 5. – С. 44–50.  
9. Прилепская В.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки / В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Т.Н. Бебнева // Гинекология. – 2000. – Том 2, № 3. – С. 80–82.  
10. Судомо І.О. Досвід діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрію на аденоміоз та безпліддя / Судомо І.О., Задорожна Т.Д. // Здоров'я жінки. – 2005. – № 2 (22). – С. 154–159.  
11. Guven M.A. Prevalance of Chlamidia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections in the unexplained infertile women / M.A. Guven // Arch Gynecol Obstet. – 2007. – Vol. 276, № 3. – P. 219–223.  
12. Pellati D. 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.  
13. WHO Manual for Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile / P. Couple Rowe, F. Comhaire, T. Hargreave [et al.] // Cambridge University Press 1993. – P. 105.

Статья поступила в редакцию 18.09.2014