

ВПЛИВ ІНФЕКЦІЙНОГО АГЕНТА НА РОЗВИТОК ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У РАНЬОМУ РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ

НІКІТІНА І.М.¹, МИКИТИН К.В.², ГОРБАНЬ Н.Є.¹

¹Сумський державний університет

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України»

Проблема гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) у жінок репродуктивного віку є потенційною причиною зниження фертильності і ризику розвитку онкологічної патології, що невпинно зростають за останні роки, привертаючи підвищену увагу клініцистів.

Мета роботи: проаналізувати роль інфекційного збудника у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку для формування груп ризику щодо виникнення гіперплазії та поліпів.

Матеріали та методи. Обстежено 90 пацієнток у ранньому репродуктивному віці, які були поділені на групи: до основної групи увійшли хворі з гістологічно верифікованою неатиповою гіперпластичною патологією ендометрія (поліпи тіла матки та неатипова гіперплазія ендометрія) ($n = 60$). Контрольну групу склали 30 здорових пацієнток-добровольців тієї ж вікової категорії. Пацієнткам основної групи проведена діагностична гістероскопія з біопсією ендометрія, забір матеріалу у жінок контрольної групи за попередньою згодою здійснювали за допомогою Пайпель-біопсії з послідуочим дослідженням матеріалу. Бактеріологічний аналіз матеріалу з порожнини матки включав дослідження аеробної та анаеробної флори з використанням набору селективних дифференційно-діагностичних поживних середовищ.

Результати дослідження та їх обговорення. Наведені дані про роль мікробного і вірусного факторів у розвитку неатипової гіперплазії ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку. Встановлено структуру мікробного обміління порожнини матки у таких жінок. Антигени вірусу цитомегалії в гіперплазованому ендометрії виявлені в 38,3% випадків. Отримані дані зумовлюють необхідність проведення якісного інфекційного скринінгу для формування груп ризику щодо виникнення гіперпластичних змін слизової оболонки матки.

Висновки. У пацієнток раннього репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією ендометрію персистенція бактеріальних агентів у порожнині матки у незначній концентрації відзначена у всіх обстежених, вірусних – у 38,3 %, що відображає роль бактеріально-вірусного інфікування в реалізації запального процесу та формуванню гіперпластичної патології. Патогенетичні особливості бактеріально-вірусного інфікування статевого тракту пацієнток з гіперпластичною патологією ендометрія обумовлюють необхідність проведення якісного інфекційного скринінгу із формуванням груп ризику та подальшим етіопатогенетичним лікуванням.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, гіперплазія ендометрія, поліп ендометрія, гістероскопія.

Репродуктивне здоров'я формує основу демографічного потенціалу та є необхідною передумовою приросту населення, оновлення його кількісного і якісного складу, що відповідає соціально-демографічним потребам. Протягом останніх десяти років в Україні утримується тенденція негативного рівня репродуктивного здоров'я населення внаслідок впливу соціально-економічної нестабільності в державі, падіння рівня життя, погіршення екологічних умов життєдіяльності населення країни, а на сьогодні – військових дій, зумовлених вторгненням російських військ на територію нашої держави. У зв'язку з цим, про-

блема збереження репродуктивного здоров'я, як чинника приросту населення, підвищення показника народжуваності є стратегічним напрямком, що може сприяти зниженню показника репродуктивних втрат [1, 2, 3]. Питання безплідності характеризується поширеністю від 9 % до 18 % загальної популяції, створюючи значне фінансове навантаження навіть у країнах із високим рівнем економіки. Найбільш гостро це питання стосується жінок раннього репродуктивного віку, сексуально активних та таких, що є репродуктивним потенціалом нації [4, 5].

Гіперплазія ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку є потенційною причиною зниження фертильності і ризику розвитку онкологічної патології [6, 7]. Проблема гіперпластичних процесів ендометрія посідає одне з головних місць у гінекологічній практиці і складає (за різними даними) від 17 до 59 % всієї гінекологічної патології [1-5]. Інтерес до вдосконалення діагностики та лікування доброякісних гіперпроліферативних уражень матки є не лише необхідним і доцільним з позиції онкологічної настороженості, але й з огляду на часті рецидиви патологічних змін, порушення репродуктивної функції у цієї категорії жінок, розлади оваріально-менструального циклу та розвиток хронічної анемії [8, 9].

Аналіз наукових оглядів показує, що близько 52-74 % хворих на гіперпроліферативні захворювання ендометрія, які отримували гормональну терапію, стикаються з персистенцією захворювання, з незадовільними результатами хірургічного лікування, відсутністю повноцінної ремісії після органозберігаючих операцій [10].

Результати наукових досліджень останніх років свідчать на користь інфекційно-запальної концепції розвитку гіперпластичних процесів ендометрія та ролі хронічного ендометриту та пов'язаної з ним підвищеної продукції імункомпетентними клітинами факторів росту, що стимулюють мітотичну активність клітин ендометрія [11, 12]. На тлі хронічного ендометрита змінюється експресія гестагенних рецепторів, що втрачають чутливість до дії прогестерона та його аналогів. Все більшої популярності у науковій літературі набуває теорія про хронічне запалення матки, при якому відбувається спотворення реалізації дії естрогенів на ендометрій і пригнічення функціональної активності нейтрофілів, що призводить до імунного дисбалансу [6-8]. Численні наукові дослідження доводять важливу роль персистенції інфекційних агентів у розвитку ГПЕ [9-13]. Роль запалення в розвитку ГПЕ підтверджується успішним досвідом використання протизапальної терапії в комплексному лікуванні гіперпластичних процесів [14-16].

Є поодинокі роботи про дослідження мікрофлори у жінок з гіперплазією ендометрія, у яких вказується, що у 62,3 % пацієнток репродуктивного віку в порожнині матки виявляються інфекційні агенти неспецифічної етіології за відсутності достовірних клініко-лабораторних, ультразвукових, гістоскопічних процесів в ендометрії. Окремі автори зазначають, що відсутність росту мікрофлори з порожнини матки не

виключає наявність інфекційних агентів у тканині ендометрія. При цьому питання про роль вірусного інфікування вивчено недостатньо, не встановлено їх видовий спектр, а також вплив на можливість виникнення гіперпластичних процесів ендометрія досі не отримали однозначної відповіді [11, 12, 13].

З'явилося поняття «мікробіом порожнини матки», і вже відомо, що здоровий ендометрій містить більше 200 мікробних представників, серед яких домінують Bacteroidetes, Proteobacteria, Lactobacillus і Bacteroidetes переважають в ендометрії в абсолютній більшості невагітних жінок. Сучасні наукові дослідження пояснюють роль інфекційного збудника у розвитку хронічного ендометриту як однієї з ключових причин локальної гіперплазії ендометрія [17-19]. Доведена здатність цитомегаловірусу людини (ЦМВ) та вірусу Епштейна-Барр посилювати трансформацію клітин, інфікованих ВПЛ [20-22]. Водночас досліджено, що значна частка інфекційних чинників, а саме: вірус герпесу 1 та 2 типів, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, папіломавірус людини призводять до хронічного запального процесу, зачасту у поєднанні з бактеріальною мікрофлорою [23, 24].

Доцільність деталізації патогенетичних аспектів гіперпластичних процесів ендометрія обумовлена поліпшенням діагностики та включенням до терапії заходів, пов'язаних із змінами функцій різних компонентів імунної системи та участю інфекційного фактора. Тільки комплексний підхід до вирішення проблеми гіперпластичних захворювань ендометрія дозволить розробити ефективний алгоритм ведення цієї категорії пацієнток.

МЕТА РОБОТИ. Проаналізувати роль інфекційного збудника у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку для формування груп ризику щодо виникнення гіперплазії та поліпів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилося на базі гінекологічного відділення КНП Сумської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр» та хірургічної клініки «Мед-союз» (м. Суми) упродовж 2019-2022 рр. На підставі інформованої згоди в дослідження були включені 90 пацієнток у ранньому репродуктивному віці, які були поділені на групи: до основної групи увійшли хворі з гістологічно верифікованою неатиповою гіперпластичною патологією ендометрія (поліпи тіла матки та неатипова гіперплазія ендометрія) (n =

60). Контрольну групу склали 30 здорових пацієнок-добровольців тієї ж вікової категорії.

Критеріями включення пацієнтів в експеримент був гістологічно підтверджений діагноз гіперпластичного процесу ендометрія (з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія згідно з класифікацією патології ендометрія ВООЗ (2014)).

Критеріями виключення були злякисні новоутворення геніталій, поєднані доброякісні захворювання матки, що потребували радикального оперативного втручання в об'ємі гістеректомії, наявністю загальних протипоказів до проведення інвазивних внутрішньоматкових втручань, важкої соматичної, ендокринної або психічної патології, інфекційної патології жіночої сечостатевої сфери у стадії загострення.

На момент першого візиту усім жінкам після збору анамнезу і об'єктивного обстеження проводили гінекологічний огляд. УЗД органів малого таза виконували з використанням трансвагінального датчика у II-у фазу менструального циклу. Показанням до проведення гістероскопії слугувало виявлення під час ультрасонографії ознак гіперплазії ендометрія (товщина ендометрія > 16 мм, ендометріально-матковий коефіцієнт > 0,33). Гістероскопію проводили під внутрішньовенною анестезією із застосуванням твердоволоконної оптики фірми «KARL STORZ» з 6-го по 11-й день менструального циклу (зі збереженням менструальним циклом). Після повного видалення патологічно зміненої тканини ендометрія було проведено її гістологічне дослідження.

За згодою пацієнткам контрольної групи проводили біопсію за допомогою шприца Брауна з внутрішньою канюлею («Пайпель» (Pipelle de Cornier) біопсія) з дослідженням евакуйованого матеріалу з порожнини матки. Біопсію ендометрія проводили на 19–23-й день МЦ за допомогою аспіраційного зонда. Матеріал для біопсії фіксували у 10 % нейтральному формаліні. Хірургічний матеріал та тканини ендометрія, отримані за допомогою гістероскопії та аспіраційної біопсії ендометрія, піддавали морфологічному дослідженню. Подальшу обробку проводили за стандартною загальновизнаною уніфікованою методикою. Гістологічне дослідження тканини ендометрія проводили на базі кафедри патоморфології Сумського державного університету. Дослідження гістологічних зразків проводили з використанням світлового мікроскопа Nikon Eclipse (Ci-E) за допомогою цифрової відеокамери згідно з рекомендаціями виробника програмного

забезпечення. Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки ендометрію фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду, а потім фіксували 1 % розчином тетраоксиду осмію на фосфатному буфері. Подальшу обробку проводили за загальноприйнятою методикою. Ультратонкі зрізи, зроблені на ультрамікротомі UMPT-7, контрастували з уранілацетатом, цитратом свинцю Рейнольдса та досліджували під електронним мікроскопом PEM-125K [26, 27].

Бактеріологічний аналіз матеріалу з порожнини матки включав дослідження аеробної (стафілокок, стрептокок, кишкова паличка, ентеробактерії, гриби роду *Candida* і т.д.) та анаеробної флори (лактобацили, бактероїди тощо) з використанням набору селективних дифференційно-діагностичних поживних середовищ. У всіх висіяних культурах вивчали морфологічні, бактеріальні, культуральні та біологічні властивості. Наявність таких збудників, як *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Chlamydia trachomatis*, цитомегаловірус, вірус простого герпесу (ВПГ) 1-го та 2-го типів виявляли методом імуноферментного аналізу (ІФА) за стандартною методикою. Досліджували наявність як IgG, так і IgM. Матеріалом для дослідження була венозна кров. *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* виявили в мазках з піхви та уретри за допомогою стандартної методики полімеразної ланцюгової реакції.

Усі діагностичні та лікувальні маніпуляції проводились після письмової згоди пацієнок на обстеження та лікування. Згоду на хірургічне лікування було отримано до початку лікування.

Усі процедури були проведені відповідно до етичних стандартів відповідального комітету з експериментів на людях та Гельсінської декларації 1975 р., переглянутої у 1983 році.

Отримані дані обробляли за допомогою стандартних статистичних методів. Статистичну обробку проводили з використанням пакету Statistika 10.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок основної групи коливався від 18 до 26 років (у середньому $24,52 \pm 2,51$). Вивчення скарг пацієнок обстежуваних груп показало, що абсолютну більшість із них турбували рясні менструації або їх затримка. Середній вік менархе в основній групі склав $13,4 \pm 0,6$ роки, у контрольній групі – $13,1 \pm 0,3$ роки. При детальному аналізі порушень менструального циклу найчастіше спостерігали нерегулярний цикл та метрорагію

($42,5 \pm 2,39$) % серед жінок основної групи. У жінок основної групи визначали хронічні запальні захворювання органів малого тазу (53,9 %), що свідчить про патогенетичну роль запального фактора у розвитку гінекологічної патології.

Пологів в анамнезі у пацієток основної групи було на 24,2 % менше, ніж у контрольній, ($p < 0,05$), а також частіше зустрічалися вакуум-аспірації і мимовільних викидні у порів-

нянні з пацієнтами контрольної групи ($p < 0,05$).

Нами був проведений бактеріологічний та вірусологічний аналіз матеріалу, отриманого з порожнини матки для оцінки ступеня мікробного обсіменіння у пацієток з неатиповою гіперплазією ендометрію. Повний спектр мікробіома порожнини матки у жінок основної групи, виявлений нами при обстеженні, поданий на діаграмі (рис. 1).

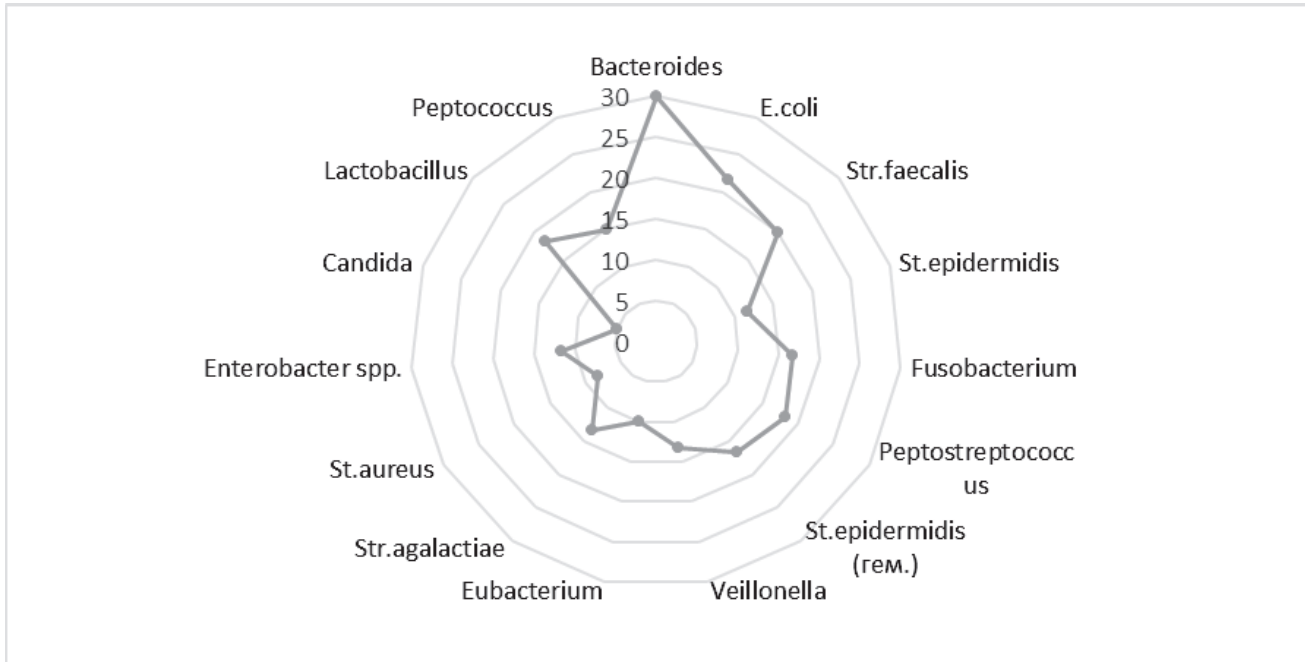


Рис. 1. Структура мікробіома порожнини матки у пацієток раннього репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія без атипії.

Як свідчать дані, подані на рис. 1, у посівах із порожнини матки у жінок з гіперпластичною патологією ендометрія, анаероби склали близько третини від усіх виділених мікроорганізмів. Цікаво, що серед них переважали грамнегативні бактерії роду *Bacteroides*. Серед аеробних мікроорганізмів переважали представники сімейства *Enterobacteriaceae*, зокрема, *E.coli* та грам позитивні коки (стафілококи та стрептококи). Серед ентеробактерій зареєстровано найбільшу частоту контамінації порожнини матки *E. coli* – у 13 (21,7 %) пацієток. З меншою частотою висівали *Enterobacter spp.* – 7 (11,7 %) та *Klebsiella spp.* – 4 (6,7 %). Наявність бактерій роду *Enterococcus* та інших умовно-патогенних мікроорганізмів у невластивому для них біотопі – порожнині матки – може свідчити про процес транслокації їх із кишкового біотопу на тлі зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок у жінок із гіперпластичними захворюваннями ендометрію. До спектру аеробної грам позитивної мікрофлори, виділеної з порожнини матки, найчастіше

входили *S. Faecalis* 12 (20,0 %), *Str. Agalactiae* 8 (13,3 %), *St. epidermidis* (гемолітичний) – 10 (16,7 %) та *St. Epidermidis* – 7 (11,7 %). Гриби роду *Candida* виділялися із порожнини матки лише у 3 (5,0 %) обстежених.

Широкий спектр виділених представників сімейства *Enterobacteriaceae* у обстежених пацієток вказує на неблагополуччя у досліджуваному біотопі, а виявлення золотистого стафілокока, який є патогеном, свідчить про наявність хронічного запалення (хронічного перебігу захворювання) в організмі жінки.

Частота виявлення токсоплазмозної інфекції була в цілому низькою (7–7,5 %) і статистично не відрізнялася між групами (табл. 1). Частота виявлення урогенітального хламідіозу, мікоплазмозу, уреоплазмозу та токсоплазмозу статистично не відрізнялася у пацієток обстежених груп і складала до 10,0 % ($p > 0,05$), частота перенесеного бактеріального вагінозу – 8,33 %, трихомоніазу – 5,0 %.

Таблиця 1
Урогенітальні інфекції

Показники	Основна група, n = 60		Контрольна група, n = 30	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Mycoplasma hominis</i>	5	8,33	2	6,67
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	4	6,67	1	3,33
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5	8,33	2	6,67
<i>Toxoplasma gondii</i>	6	10,0	3	9,99
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5	8,33	2	6,67
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3	5,0	-	-
<i>Candida</i>	3	5,0	1	3,33

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Для виявлення можливої ролі вірусного навантаження у гіперплазованому ендометрії за наявності хронічного запального процесу, нами паралельно було проведено аналіз вірусологічного спектру у мазках-відбитках обстежених пацієнток. Встановлено, що у 38,3 % обстежених вияв-

лялися позитивна експресія антигенів вірусу цитомегалії в ендометрії у діагностично значущих концентраціях (табл. 2), в той час, як антигени вірусу простого герпесу I типу виявлені у 16,67 %, а II типу – у 6,67 % пацієнток.

Таблиця 2. Вірусні інфекції

Показники	Основна група, n = 60		Контрольна група, n = 30	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Cytomegalovirus</i>	23	38,3	2	6,67
<i>Herpes simplex virus I</i>	10	16,67	1	3,33
<i>Herpes simplex virus II</i>	4	6,67	2	6,67

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$ (критерій Хі-квадрат).

Отримані дані доводять мультифакторний генез розвитку гіперпластичних процесів ендометрія без атипії, де бактеріально-вірусному фактору відводиться значна роль. Це дає підстави вважати, що гіперплазія ендометрія у частини хворих може формуватися в умовах локального персистування вірусних частинок з відповідним їх негативним впливом на життєвий цикл клітин та в умовах хронічного запального процесу в органі, що потенціє виникнення порушень у репродуктивній системі жінки.

На підставі вищевикладеного матеріалу, є логічними, що першочерговим питанням у виборі підходів до діагностики причин виникнення гіперпластичних процесів ендометрію у жінок

раннього репродуктивного віку має бути дослідження мікробного обсіменіння з подальшим включенням етапу антибактеріальної терапії до проведення гормональної корекції до схеми персоніфікованого підходу до ведення таких пацієнток.

Отже, ми можемо говорити не тільки про гормонально-метаболічний шлях розвитку гіперпластичних процесів ендометрію у жінок раннього репродуктивного віку, але й роль запального фактора у виникненні цієї патології.

ВИСНОВКИ

У пацієнток раннього репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією ендометрію персистенція бактеріальних агентів у порожнині матки у

незначній концентрації відзначена у всіх обстежених, вірусних – у 38,3 %, що відображає значну етіологічну роль бактеріально-вірусного інфікування, що бере участь в реалізації запального процесу та формуванню гіперпластичної патології.

Патогенетичні особливості бактеріально-вірусного інфікування статевого тракту пацієнок з гіперпластичною патологією ендометрія обумовлюють необхідність проведення якісного інфекційного скринінгу із формуванням груп ризику та подальшим етіопатогенетичним лікуванням.

Робота проводиться в рамках науково-дослідної роботи «Оптимізація тактики ведення пацієнок з порушенням репродуктивного здоров'я» (номер державної реєстрації 0121U114162).

ЛІТЕРАТУРА

1. Royal Coll Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, British Society for Gynaecological Endoscopy, Management of Endometrial Hyperplasia, Green-top Guideline No. 67, London: RCOG, 2016.
2. Бенюк В. О. Сучасні підходи до діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку / В. О. Бенюк, В. В. Курочка, В. М. Гончаренко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2009. – Т. 145, № 3. – С. 3004–3005.
3. Павловская М. А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии / М. А. Павловская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 123–127.
4. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age / N. Y. Gorban, T. D. Zadorozhna, I. B. Vovk, I. V. Zhulkevych // Вісник наукових досліджень. – 2019. – № 2. – С. 47–52.
5. Бойчук А. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури) / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, Т. В. Верещакіна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – № 1. – С. 67–72.
6. Vovk IB, Horban NY, Lysiana TA, Netreba NI, Ponomariova NH. The role of the inflammatory factor in the genesis of hyperplastic changes of endometrium in women of reproductive age. Actual Prob. Pediatr., Obstet. Gynecol. 2019; (1): 73-80. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10180>.
7. Gorban NY, Vovk IB, Hoida NH, Linchak OV. Menstrual dysfunction: the situation in the world and in Ukraine – in women of reproductive age and with atypical hyperproliferative pathology of the endometrium. Bull. Soc. Hygiene Health Protect. Organiz. Ukraine. 2019;(3):77-83. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10596>.
8. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance / W. K. Huh, K. A. Ault, D. Chelmow [et al.] // Gynecol Oncol. – 2015. – Vol. 136 (2). – P. 178–182.
9. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome / M. E. Perez-Mucz, M. C. Arrieta, A. E. RamerTait, J. Walter // Microbiome. – 2017. – Vol. 5, No. 1. – Article number: 48 (2017).
10. Peymani R. Microbiome, Infection and Inflammation in Infertility / R. Peymani, A. DeCherney. In book: Genital Infections and Infertility; In Darwish A. (Ed.) Chapter 8, InTech; 2016. 99. 133. DOI: 10.5772/63090.
11. Gorban NY, Vovk IB, Nikitina IM, Yemets N. Immunoglobulin indicators to viruses citomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hiperproliferative pathology. Wiadomości Lekarskie. 2020; LXXIII(8):1600–1605.
12. Подольський Вл. В. Стан мікробіоценозу уrogenітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу / Вл. В. Подольський, Т. О. Лисяна, І. Г. Пономарьова // Здоровье женщины. – 2015. – № 2. – С. 142–150.
13. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Ye. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // Journal of Medicine and Life. – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 266–270.
14. Association between chronic pelvic pain symptoms and the presence of endometriosis / N. V. Apostolopoulos, K. I. Alexandraki, A. Gorry, A. Coker // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2016. – Vol. 293. – P. 439–445.
15. Boychuk AV, Vereshchahina TV, Nikitina IM. Estimation of relative risk of development and informativeness of diagnostic methods of hiperproliferative processes of endometrium. Wiadomości Lekarskie. 2020; LXXIV(9):1600–1609.
16. Accuracy of Hysteroscopic Endomyometrial Biopsy in Diagnosis of Adenomyosis. Journal of Minimally Invasive Gynecology / D. M. R. Dakhly, G. A. F. Abdel Moety, W. Saber [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2016. – Vol. 23 (3). – P. 364–371. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.11.004.
17. Heavy menstrual bleeding (update). National Guideline Alliance (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Mar. (NICE Guideline, No. 88.)

18. Validation of a score to guide endometriosis therapy for the non-specialized gynecologist / R. B. Lasmar, B. P. Lasmar, R. Keller Celeste [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol. 131. – P. 78–81.
19. Lindsay S. F. Emerging therapy for endometriosis / S. F. Lindsay, D. E. Luciano, A. A. Luciano // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. – 2015. – Vol. 20 (3). – P. 449–461. DOI: 10.1517/14728214.2015.1051966.
20. Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum of cervical neoplasia and cancer / N. E. Joste, B. M. Ronnett, W. C. Hunt [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2015. – Vol. 24. – P. 230–240.
21. Inefficiencies and high-value improvements in U.S. cervical cancer screening practice: a cost-effectiveness analysis / J. J. Kim, N. G. Campos, S. Sy [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 163. – P. 589–597.
22. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: A systematic evidence review for the U.S. / J. Melnikow, J. T. Henderson, B. U. Burda [et al.] // *Preventive services task force. Evidence synthesis No. 158. AHRQ Publication No. 17-05231-EF-1*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017.
23. Elkhalek Abd Y. I. Comparison of 3 dimensional sonohysterography and hysteroscopy in Premenopausal women with abnormal uterine bleeding / Y. I. Abd Elkhalek, O. F. Kamel, H. El-Sabaa // *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2016. – Vol. 47. – P. 1117–1122.
24. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer / M. E. Pennant, R. Mehta, P. Moody [et al.] // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124. – P. 404–411.
25. Gorban NY, Vovk IB, Nikitina IM, Yemets N. Immunoglobulin indicators to viruses citomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hiperproliferative pathology. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; LXXIII(8):1600–1605.
26. NTP Research Report on the CLARITY-BPA Core Study: A Perinatal and Chronic Extended-Dose-Range Study of Bisphe nol A in Rats [Internet]. National Toxicology Program. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 2018 Sep.
1. Royal Coll. (2016). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. British Society for Gynaecological Endoscopy, Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67, London: RCOG.
2. Beniuk, V.O., Kurochka, V.V., & Honcharenko, V.M. (2009). Suchasni pidkhody do diahnozyky hiperplastychnykh protsesiv endometriia u zhinok reproduktyvnoho viku [Modern approaches to the diagnosis of hyperplastic processes of the endometrium in women of reproductive age]. *Problemy, dostyzeniya i perspektivy razvitiya mediko-biologicheskyykh nauk i prakticheskogo zdravookhraneniya – Problems, Achievements and Prospects for the Development of Medical and Biological Sciences and Practical Health Care*, 145, 3, 3004-3005 [in Ukrainian].
3. Pavlovskaya, M.A. (2015). Giperplaziya endometrii u zhenshin fertilnogo vozrasta: klinika, diagnostika, patogenez i vozmozhosti terapii [Endometrial hyperplasia in women of childbearing age: Clinic, diagnosis, pathogenesis and treatment options]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta – Journal of Grodno State Medical University*, 2, 123-127 [in Russian].
4. Gorban, N.Y., Zadorozhna, T.D., Vovk, I.B., & Zhulkevych, I.V. (2019). Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 2, 47-52.
5. Boychuk, A.V., Shadrina, V.S., & Vereshchahina, T.V. (2019). Hiperplaziia endometrii – suchasnyi systemno-patohenetychnyi pohliad na problemu (ohliad literatury) [Hyperplasia of the endometrium – a modern systemic and pathogenetic view of the problem (review of the literature)]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 67-72 [in Ukrainian].
6. Vovk IB, Horban NY, Lysiana TA, Netroba NI, Ponomariova NH. The role of the inflammatory factor in the genesis of hyperplastic changes of endometrium in women of reproductive age. *Actual Prob. Pediatr., Obstet. Gynecol.* 2019; (1): 73-80. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10180>.
7. Gorban NY, Vovk IB, Hoida NH, Linchak OV. Menstrual dysfunction: the situation in the world and in Ukraine – in women of reproductive age and with atypical hiperproliferative pathology of the endometrium. *Bull. Soc. Hygiene Health Protect. Organiz. Ukraine*. 2019;(3):77-83.
8. Huh, W.K., Ault, K.A., Chelmow, D., Davey, D.D., Goulart, R.A., Garcia, F.A.R. & Einstein, M.H. (2015). Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol. Oncol.*, 136 (2), 178-182.
9. Perez-Mucz, M.E., Arrieta, M.C., Ramer-Tait, A.E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*, 5, 1, 48 (2017)
10. Peymani, R., & DeCherney, A. (2016). *Microbiome, Infection and Inflammation in Infertility*. In book: *Genital Infections and Infertility*. Darwish,

- A. (Ed.) Chapter 8, InTech, 2016.99.133. DOI: 10.5772/63090.
11. Gorban NY, Vovk IB, Nikitina IM, Yemets N. Immunoglobulin indicators to viruses citomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hiperproliferative pathology. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; LXXIII(8):1600–1605.
 12. Podolskiy, V.I., Lysyana, T.O., & Ponomarova, I.H. (2015). Stan mikrobiotsenozu urogenitalnykh orhaniv u zhinok z porushenniam reproduktyvnoho zdorovia ta zminyamy vehetatyvnoho homeostazu [The state of microbiocenosis of urogenital organs in women with reproductive health disorders and changes in autonomic homeostasis]. *Zdorove zhenshchyny – Women’s Health*, 2, 142-150 [in Ukrainian].
 13. Horban, N.Ye., Vovk, I.B., Lysyana, T.O., Ponomarova, I.H., & Zhulkevych, I.V. (2019). Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *Journal of Medicine and Life*, 12 (3), 266-270.
 14. Apostolopoulos, N.V., Alexandraki, K.I., Gorry, A., & Coker, A. (2016). Association between chronic pelvic pain symptoms and the presence of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293, 439-445.
 15. Boychuk AV, Vereshchahina TV, Nikitina IM. Estimation of relative risk of development and informativeness of diagnostic methods of hiperproliferative processes of endometrium. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; LXXIV(9):1600–1609.
 16. Dakhly, D.M.R., Abdel Moety, G.A.F., Saber, W., Gad Allah, S.H., Hashem, A.T., & Abdel Salam, L.O.E. (2016). Accuracy of hysteroscopic endomyometrial biopsy in diagnosis of adenomyosis. *J. Minim. Invasive Gynecol*, 23 (3), 364-371. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.11.004.
 17. Heavy menstrual bleeding (update). National Guideline Alliance (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Mar. (NICE Guideline, No. 88.)
 18. Lasmar, R.B., Lasmar, B.P., Celeste, R.K., Larbig, A., & De Wilde, R.L. (2015). Validation of a score to guide endometriosis therapy for the non-specialized gynecologist. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 131, 78-81.
 19. Lindsay, S.F., Luciano, D.E., & Luciano, A.A. (2015). Emerging therapy for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs*, 20 (3), 449-461. DOI: 10.1517/14728214.2015.1051966.
 20. Joste, N.E., Ronnett, B.M., Hunt, W.C., Pearse, A., Langsfeld, E., Leete, T., ..., & Wheeler, C.M. (2015). Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum of cervical neoplasia and cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 24, 230-240.
 21. Kim, J.J., Campos, N.G., Sy, S., Burger, E.A., Cuzick, J., Castle, P.E., ..., & Wheeler, C.M. (2015). Inefficiencies and high-value improvements in U.S. cervical cancer screening practice: a cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.*, 163, 589-597.
 22. Melnikow, J., Henderson, J.T., Burda, B.U., Senger, C.A., Durbin, S., & Soulsby, M.A. (2017). Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: A systematic evidence review for the U.S. Preventive services task force. Evidence synthesis No. 158. AHRQ Publication No. 17-05231- EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017.
 23. Elkhalek, Abd Y.I., Kamel, O.F., & El-Sabaa, H. (2016). Comparison of 3 dimensional sonohysterography and hysteroscopy in Premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 47, 1117-1122.
 24. Pennant, M.E., Mehta, R., Moody, P., Hackett, G., Prentice, A., Sharp, S.J., & Lakshman, R. (2017). Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*, 124, 404-411.
 25. Gorban NY, Vovk IB, Nikitina IM, Yemets N. Immunoglobulin indicators to viruses citomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hiperproliferative pathology. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; LXXIII(8):1600–1605.
 26. NTP Research Report on the CLARITY-BPA Core Study: A Perinatal and Chronic Extended-Dose-Range Study of Bisphenol A in Rats. National Toxicology Program. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 2018.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF AN INFECTIOUS AGENT ON THE DEVELOPMENT OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF THE ENDOMETRY IN THE EARLY REPRODUCTIVE AGE

NIKITINA I.M., MYKYTYN K.V., GORBAN N.YE.

The problem of hyperplastic processes of the endometrium (HPE) in women of reproductive age is a potential cause of reduced fertility and the risk of developing oncological pathology, which has been steadily increasing in recent years, attracting the increased attention of clinicians.

The aim: to analyze the role of an infectious agent in the development of hyperplastic processes of the uterine mucosa in women of early reproductive age for the formation of risk groups for the occurrence of endometrial hyperplasia and polyps.

Materials and Methods: 90 patients in early reproductive age were examined, who were divided into groups: the main group included patients with histologically verified atypical hyperplastic pathology of the endometrium (polyps of the uterine body and atypical hyperplasia of the endometrium) (n = 60). The control group consisted of 30 healthy volunteer patients of the same age category. The patients of the main group underwent a diagnostic hysteroscopy with endometrial biopsy, material was collected from women of the control group with prior consent using Peipel-biopsy with subsequent examination of the material. Bacteriological analysis of the material from the uterine cavity included the study of aerobic and anaerobic flora using a set of selective differential diagnostic nutrient media.

Results and Discussion: Data on the role of microbial and viral factors in the development of atypical endometrial hyperplasia in women of early reproductive age are given. The structure of microbial insemination of the uterine cavity in such women has been established. Cytomegalovirus antigens in hyperplastic endometrium were found in 38.3

% of cases. The obtained data make it necessary to carry out high-quality infectious screening for the formation of risk groups regarding the occurrence of hyperplastic changes of the uterine mucosa.

Conclusions: In patients of early reproductive age with atypical hyperplasia of the endometrium, the persistence of bacterial agents in the uterine cavity in insignificant concentration was noted in all examined, viral - in 38.3 %, which reflects the significant etiological role of bacterial and viral infection, which participates in the implementation of the inflammatory process and formation of hyperplastic pathology. Pathogenetic features of bacterial-viral infection of the genital tract of patients with hyperplastic endometrial pathology determine the need for high-quality infectious screening with the formation of risk groups and subsequent etio-pathogenetic treatment.

Key words: endometrial hyperplastic processes, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, hysteroscopy.