

АНОТАЦІЯ

Бондарук О. Я. Діагностика, лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу у жінок з безпліддям. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»). - Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

В структурі загальної онкологічної захворюваності рак шийки матки становить близько 3,8 % та посідає п'яте місце в Україні (Камінський В.В., 2019). Рак тіла матки серед онкологічної патології жінок в Україні складає 12,1 % (Бюлетень Національного канцер-реєстру України, 2019). Серед вікової категорії аденокарцинома шийки матки діагностується у 30,0 % жінок молодше 35 років та характеризується великим ризиком раннього метастазування (Зароченцева Н. В., 2016). На даний час відмічається прогресивне підвищення випадків аденокарциноми шийки матки, що досягає 25,0 % (Козаченко В. П., 2017).

Основним недоліком стандартного методу кольпоскопічного дослідження є відсутність візуалізації всієї довжини слизової оболонки цервікального каналу шийки матки, що, відповідно, обмежує діагностику патологічних процесів ендочервіксу (Коханевич Е. В., 2004).

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти виникнення доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з атипією клітин залозистого епітелію неясного генезу (AGC-NOS) та безпліддям шляхом удосконалення діагностики та лікування цих патологічних процесів.

Дослідження проводилось в 3 етапи. На I етапі проведено загальноклінічне обстеження 3429 жінок, які звернулися для лікування безпліддя в Клініку репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НУОЗ України імені П. Л. Шупика та КНП

«Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». При цитологічному дослідженні цих жінок, у 240 пацієнток виявлені атипові клітини неясного генезу залозистого епітелію геніталій.

На II етапі сформовані наступні групи: основна група - 240 жінок з безпліддям та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу та група порівняння - 100 жінок з безпліддям без патологічних процесів залозистого епітелію геніталій та атипії клітин неясного генезу.

Після проведеного етіопатогенетичного лікування у жінок основної групи при цитологічному контролі виявлено AGC-NOS у 72,1 % пацієнток. Згідно результатів гістологічних досліджень, дана група жінок розподілена на дві підгрупи: Іо група - 70 пацієнток з патологією ендочервіксу, Іпо група - 103 обстежуваних з патологією ендометрія.

Вперше визначені частота (6,9 %) та найбільш суттєві фактори ризику виникнення доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу у жінок з безпліддям: вік > 31 років (74,2 %), вплив професійних шкідливих факторів (29,6 %), куріння (37,9 %), ранній початок статевого життя (52,9 %), проміскуїтет (39,1 %), хронічні захворювання органів дихання (48,3 %), хронічні захворювання сечовидільної системи (36,2 %), хронічний сальпінгіт та оофорит (56,7 %), рецидивуючі кольпіти (63,3 %), підгострий і хронічний вульвіт (38,8 %), оперативні втручання на матці (56,7 %) та шийці матки (10,0 %), тривалість безпліддя > 6 років (73,3 %), порушення вагінального біотопу (83,4 %), моно-інфікування (*U. Urealyticum* - 9,6 %, *M. Hominis* - 7,9 %, *C. Trachomatis* - 6,7 %) та мікст-інфікування ППСШ (*M. Hominis* та *U. Urealyticum* - 15,4 %, *M. Genitalium* та *U. Urealyticum* - 14,2 %), наявність вірусу папіломи людини - 65,0 % (18 тип і йому подібних (45 і 39) - 38,7 %, 16 тип і йому подібних (31, 33, 35, 52, 58) - 9,6 %, 45 тип - 18,3 %), асоціація ВПЛ з ППСШ - 40,0 %.

При аналізі стану системного імунітету у досліджених з патологією ендометрія виявлена супресія клітинної ланки на відміну від групи порівняння, про що свідчить зниження як абсолютної ($682,6 \pm 67,3 \cdot 10^6 / \text{л}$

проти $1591,2 \pm 159,1 * 10^6 / \text{л}$), так і відносної ($31,8 \pm 3,1 \%$ проти $58,0 \pm 5,8$) кількості Т-лімфоцитів CD3+ та абсолютної кількості Т-хелперів CD4+ ($521,6 \pm 51,4 * 10^6 / \text{л}$ проти $779,1 \pm 77,9 * 10^6 / \text{л}$), підвищення Т-супресорів CD8+ ($498,6 \pm 49,1 * 10^6 / \text{л}$ проти $216,9 \pm 21,7 * 10^6 / \text{л}$ відповідно) ($p < 0,05$).

У пацієнок з патологією ендочервіксу відмічено достовірне пригнічення клітинної ланки системного імунітету (зниження абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів CD3+ - $771,1 \pm 92,9 * 10^6 / \text{л}$ проти $1591,2 \pm 159,1 * 10^6 / \text{л}$ та $33,8 \pm 4,0 \%$ проти $58,0 \pm 5,8 \%$, так і абсолютної кількості Т-хелперів CD4+ - $573,2 \pm 68,5 * 10^6 / \text{л}$ проти $779,1 \pm 77,9 * 10^6 / \text{л}$, підвищення Т-супресорів CD8+ в абсолютній ($486,8 \pm 58,2 * 10^6 / \text{л}$ проти $216,9 \pm 21,7 * 10^6 / \text{л}$) та відносній ($26,6 \pm 3,2 \%$ проти $18,4 \pm 1,8 \%$) кількостях відповідно.

Як у жінок з патологією ендометрія, так і у досліджених з патологією ендочервіксу, на відміну від групи порівняння, визначені пригнічення цитотоксичної та фагоцитарної властивостей імунної системи (фагоцитарне число - $23,2 \pm 2,3 \%$ та $53,6 \pm 6,4 \%$ проти $86,1 \pm 8,6 \%$, фагоцитарний індекс - $3,7 \pm 0,4 \%$ та $4,2 \pm 0,5 \%$ проти $9,2 \pm 0,9 \%$ відповідно) ($p < 0,05$). Напруження гуморальної ланки імунної системи у обстежених з патологією ендометрія, відповідно до групи порівняння, доводить достовірне підвищення відносної кількості В-лімфоцитів CD-22+ ($27,6 \pm 2,7 \%$ проти $14,9 \pm 1,5 \%$), циркулюючих імунних комплексів ($118,6 \pm 11,7 \%$ проти $56,4 \pm 5,6 \%$), IgA ($5,7 \pm 0,6 \%$ проти $1,1 \pm 0,1 \%$) і IgG ($18,2 \pm 1,8 \%$ проти $6,4 \pm 0,6 \%$).

При дослідженні стану судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу спостерігається зниження кількості тромбоцитів та тромбокрити на тлі тенденції до підвищення анізоцитозу тромбоцитів та достовірного зростання значень тромбоцитопоезу. При аналізі агрегаційної функції тромбоцитів виявлене більш виражене підвищення агрегаційної властивості тромбоцитів при індукції з АДФ ($64,0 \pm 6,3 \%$ проти $39,0 \pm 3,9 \%$), адреналіну ($41,0 \pm 4,0 \%$ проти $23,0 \pm 2,3 \%$) та колагену ($2,0 \pm 4,1 \%$ проти $25,0 \pm 2,5 \%$) саме у пацієнок з патологією ендометрію проти групи порівняння ($p < 0,05$).

У жінок з патологією ендочервіксу також спостерігається підвищена активація агрегаційної функції тромбоцитів до АДФ - $61,0 \pm 7,3$ % та адреналіну - $39,0 \pm 4,7$ %. Відмічена тенденція до гіперкоагуляції по внутрішньому шляху прокоагулянтної ланки системи гемостазу, більш виражена у жінок з патологією ендометрія (АЧТЧ - $26,4 \pm 2,6$ секунд проти $34,0 \pm 3,4$ секунд в групі порівняння) ($p > 0,05$).

Проведений аналіз результатів імуногістохімічного дослідження свідчить про наявну дезінтеграцію локальної імунологічної відповіді, як у жінок з патологією ендочервіксу (супресія клітинної - зниження рівня CD8 та гуморальної імунологічної реакції - зниження рівня CD20), так і у пацієток з патологією ендометрія (супресія клітинної ланки - зниження рівня CD8 на тлі підвищеної гуморальної реакції - підвищення рівня CD20).

Доповнені ознаки доброякісних та передпухлинних процесів ендочервіксу при кольпоцервікоскопічному дослідженні: різноманітність кольору епітелію (57,2 %), ацетобілий гронподібний епітелій (11,4 %), нерівний рельєф цервікального каналу (72,9 %), виражена складчастість залозистого епітелію (67,1 %), наявність запальних судин (22,9 %) та атипівих судин (10,0 %).

Уточнені ознаки доброякісних та передпухлинних процесів ендочервіксу при проведенні ультразвукового дослідження: товщина ендочервіксу >5 мм (61,4 %), неоднорідна структура ендочервіксу (97,1 %), наявність гіперехогенних субендоцервікальних включень (41,4 %) та поліпи цервікального каналу (5,7 %). При УЗД ендометрія достовірно частіше визначаються його потовщення (73,8 %), нерівний контур (36,9 %) та його неоднорідна ехоструктура (96,1 %), гіперехогенні включення в ділянці серединного М-еха (78,6 %), а також в проекції базального шару (36,9 %). За даними доплерометричного дослідження діагностовано достовірне підвищення систоло-діастолічного відношення у обстежених з патологією ендометрія на відміну від групи порівняння в правій ($8,2 \pm 2,7$ проти $2,1 \pm 1,4$) та лівій ($9,1 \pm 2,8$ проти $2,4 \pm 1,5$ відповідно) маткових артеріях ($p < 0,05$).

При цервікогістероскопічному дослідженні спостерігаються різноманітність кольору епітелія (81,4 %), ацетобілі ділянки епітелію цервікального каналу (14,3 %), нерівний рельєф ендocerвіксу (77,1 %), грубу складчастість слизової оболонки цервікального каналу (70,0 %), гіперплазію ендocerвікса (37,1 %), деформацію цервікального каналу (7,1 %) та поліпи цервікального каналу (5,7 %).

При проведенні гістероскопії у жінок з патологією ендометрія визначено гіпертрофію ендометрія (33,9 %), нерівномірну товщину ендометрія (56,3 %), наявність мікрополіпоподібних розростань (36,9 %), множинні та поодинокі поліпи ендометрія - 4,9 % та 6,8 % відповідно, нерівномірну забарвленість слизової (92,2 %), виражений судинний малюнок слизової (84,5 %), масивні крововиливи (18,4 %), множинні крововиливи (11,7 %), локальну гіперваскуляризацію (68,9 %) та синдром «полуниці» (89,3 %).

В результаті вперше розробленого та запатентованого нами цитоморфологічного дослідження атипових залозистих клітин неясного значення у 60,7 % досліджуваних виявлені залозисті клітини з атиповим ядром невеликих розмірів з одним та двома поліморфними ядерцями, що свідчить про патологію ендометрія і у 39,3 % жінок атипові ядра великих розмірів з наявністю від трьох до п'яти і більше поліморфних макроядерців, що є ознакою ендocerвікальної патології.

Слід відмітити, що дані гістологічного та цитоморфологічного заключень стосовно локалізації патологічних процесів ендометрія та ендocerвіксу мають співпадіння у 98,1 % та 97,1 % випадках відповідно. За результатами імуногістохімічного дослідження біоптатів ендометрія виявлена експресія CD138 у 83,5 % пацієток з патологією ендометрія.

Отримані результати стали підґрунтям для розробки патогенетично обґрунтованого комплексу діагностично-лікувальних заходів при наявності доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з атипією клітин неясного генезу та безпліддям на основі диференційованого комплексного підходу до локалізації патологічного

процесу залозистого епітелію, відновлення захисної функції клітинного імунітету, нормалізації рівня циркулюючих імунних комплексів та нормалізації властивостей судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу.

На III етапі проведена оцінка ефективності розробленого нами алгоритму діагностичних та лікувальних заходів у жінок з безпліддям та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію геніталій з AGC-NOS.

З цією метою методом рандомізації виділено групи жінок: IA група - 30 пацієнок з патологією ендocerвіксу, яким проводилась запропонована лікувальна схема та група IB - 31 пацієнтка з патологією ендocerвіксу, ведення яких проводилось за традиційною методикою, IIA група - 45 жінок з патологією ендометрія, яким проводилась запропонована лікувальна схема та IIB група - 44 пацієнтки з патологією ендометрія, ведення яких проводилось за традиційною методикою.

Відповідно до отриманих результатів проведених досліджень вперше розроблено алгоритм діагностичних та лікувальних заходів жінок з доброякісними та передпухлинними процесами залозистого епітелію геніталій з AGC-NOS та безпліддям, що включає: I етап – комплексна діагностика, етіопатогенетична консервативна елімінація виявлених інфекційних агентів; II етап - контрольна комплексна діагностика із додатковим цитоморфологічним дослідженням ядер при наявності атипових залозистих клітин неясного значення з визначенням локалізації патологічного процесу. При виявленні патології ендocerвіксу проводиться цервікогістероскопічне дослідження з біопсією та гістологічне дослідження, при діагностиці патології ендометрія - гістероскопічне дослідження з біопсією, гістологічне та імуногістохімічне дослідження (CD138); III етап - при наявності дисплазії ендocerвіксу - хірургічне лікування (цервікогістероскопія з прицільною ексцизією патологічної ділянки) на тлі проведення імунокорегуючої терапії (алокін-альфа), з проведенням комплексної післяопераційної терапії (імунокорегуюча, дезагрегантна та ранозаживляюча терапія), при визначенні ендометриту - комплексна терапія (II лінія антибактеріальної терапії з урахуванням чутливості до інфекційних

агентів, імунокорегуюча та дезагрегантна терапія, прогестини); IV етап - оцінка результатів лікування: контроль через 6 тижнів, 3 та 6 місяців (кольпоцервікоскопічне, цитологічне, бактеріоскопічне дослідження, дослідження на ВПЛ) після лікування дисплазії ендocerвіксу та взяття мікробіоптату з порожнини матки на імуногістохімічне дослідження СД 138 після лікування ендометриту.

Розроблена науково обґрунтована методика проведення вперше запропонованого цитоморфологічного дослідження ядер атипових залозистих клітин неясного значення з подальшою біопсією патологічної ділянки під ендоскопічною візуалізацією, гістологічного дослідження та комплексного лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу дозволить провести своєчасну терапію неопластичних процесів та швидше розпочати лікування безпліддя.

Ефективність запропонованої нами схеми лікування доброякісних та передпухлинних процесів ендocerвіксу у жінок з безпліддям з атипією клітин залозистого епітелію неясного генезу склала 96,7 % проти 51,6 %, лікування ендометриту - 93,3 % проти 52,3 % ($p < 0,05$) при застосуванні стандартної схеми лікування відповідно.

Для лікувальних установ та практикуючих лікарів розроблений алгоритм поетапного обстеження жінок з безпліддям та наявністю атипових залозистих клітин неясного значення з метою профілактики та лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій. Удосконалені дії лікаря-акушера гінеколога, спрямовані на корекцію імунного статусу та судинно-тромбоцитарної ланки у пацієток з безпліддям та наявністю атипових залозистих клітин неясного значення.

Ключові слова: доброякісні та передпухлинні патологічні процеси залозистого епітелію геніталій, атипія залозистих клітин неясного генезу, безпліддя, вірус папіломи людини, цитоморфологічне дослідження ядер атипових залозистих клітин неясного значення.

ANNOTATION

Bondaruk O. Ya. Diagnosis and Treatment of Nonmalignant and Premalignant Processes of Glandular Epithelium of Genitals with Atypical Cells of Unknown Origin in Women with Infertility. – Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for a PhD degree in area of expertise 22 Health in speciality 222 Medicine (with a focus on Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

In the structure of the overall cancer incidence, cervical cancer is about 3.8% and ranks fifth in Ukraine (Kaminskyi V.V., 2019). Uterine corpus cancer accounts for 12.1% among cancer-related pathologies of women in Ukraine (Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, 2019). Among the age category, cervical adenocarcinoma is diagnosed in 30% of women younger than 35 years and is characterized by a high risk of early metastasis (Zarochentseva N.V., 2016). At present, there is a progressive increase in the number of cases of cervical adenocarcinoma, reaching 25.0% (Kozachenko V.P., 2017).

The main disadvantage of the standard method of colposcopic examination is the lack of visualization of the entire length of the mucous membrane of the cervical canal that limits the diagnosis of pathological processes of the endocervix (Kohanevich E. B.2004).

The thesis is concerned with reducing the incidence of nonmalignant and premalignant processes of glandular epithelium of genitals in women with atypical glandular cells of unknown origin (AGC-NOS) and infertility by improving the diagnosis and treatment of these pathological processes.

The study was conducted in 3 stages. At the first stage, a general clinical examination of 3,429 women seeking infertility treatment at the Clinic of Reproductive Technologies of the Ukrainian State Institute of Reproductology of NMAPE and Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine was conducted. Cytological examination revealed atypical cells of unknown origin of the glandular epithelium of the genitals in 240 patients.

At the second stage, the following groups were formed: treatment group which included 240 women with infertility and the presence of pathological processes of the glandular epithelium of the genitals with atypical cells of unknown origin, and experimental group which included 100 women with infertility without pathological processes of the glandular epithelium of the genitals or atypical cells of unknown origin.

Cytologic screening revealed AGC-NOS in 72.1% of patients of the treatment group after ethiopathogenetic treatment. According to the results of histologic study, this group of patients was divided into two subgroups: Io group which included 70 patients with endocervical pathology, and IIo group which included 103 patients with endometrial pathology.

It is the first time the frequency (6.9%) and the most significant risk factors for nonmalignant and premalignant processes of glandular epithelium of genitals with atypical cells of unknown origin in women with infertility have been determined. They involve age over 31 years (74.2%), occupational hazards (29.6%), smoking (37.9%), early sexual activity (52.9%), sexual promiscuity (39.1%), chronic respiratory diseases (48.3%), chronic diseases of the urinary system (36.2%), chronic salpingitis and oophoritis (56.7%), recurrent colpitis (63.3%), subacute and chronic vulvitis (38.8%), surgical intervention on uterus (56.7%) and cervix (10%), infertility for more than 6 years (73.3%), vaginal flora imbalance (83.4%), monoinfection (U. Urealyticum – 9.6%, M. Hominis – 7.9%, C. Trachomatis – 6.7%) and mixed sexually transmitted infections (M. Hominis and U. Urealyticum – 15.4%, M. Genitalium and U. Urealyticum – 14.2%), human papilloma virus – 65.0% (type 18 and similar (45 and 39) – 38.7%, type 16 and similar (31, 33, 35, 52, 58) – 9.6%, type 45 – 18.3%), association between HPV and STIs – 40.0%.

The analysis of the systemic immunity state of patients with endometrial pathology revealed cell components suppression as opposed to the experimental group, as evidenced by the decrease in both absolute ($682.6 \pm 67.3 \cdot 10^6/l$ vs. $1591.2 \pm 159.1 \cdot 10^6/l$) and relative ($31.8 \pm 3.1\%$ vs. 58.0 ± 5.8) number of T-

lymphocytes CD3⁺ and the absolute number of T-helpers CD4⁺ ($521.6 \pm 51.4 \cdot 10^6/l$ vs. $779.1 \pm 77.9 \cdot 10^6/l$), the increase in T-suppressors CD8⁺ ($498.6 \pm 49.1 \cdot 10^6/l$ vs. $216.9 \pm 21.7 \cdot 10^6/l$, respectively) ($p < 0.05$).

Patients with endocervical pathology had a significant suppression of the systemic immunity cellular component: a decrease in the absolute and relative numbers of T-lymphocytes CD3⁺ – $771.1 \pm 92.9 \cdot 10^6/l$ vs. $1591.2 \pm 159.1 \cdot 10^6/l$ and $33.8 \pm 4.0\%$ vs. $58.0 \pm 5.8\%$, and the absolute number of T-helpers CD4⁺ – $573.2 \pm 68.5 \cdot 10^6/l$ vs. $779.1 \pm 77.9 \cdot 10^6/l$, an increase in T-suppressors CD8⁺ in absolute ($486.8 \pm 58.2 \cdot 10^6/l$ vs. $216.9 \pm 21.7 \cdot 10^6/l$) and relative ($26.6 \pm 3.2\%$ vs. $18.4 \pm 1.8\%$) numbers, respectively.

Both patients with endometrial pathology and those with endocervical pathology, as opposed to the experimental group, had a suppression of cytotoxic and phagocytic properties of the immune system (phagocytic number – $23.2 \pm 2.3\%$ and $53.6 \pm 6.4\%$ vs. $86.1 \pm 8.6\%$, phagocytic index – $3.7 \pm 0.4\%$ and $4.2 \pm 0.5\%$ vs. $9.2 \pm 0.9\%$, respectively) ($p < 0.05$). The humoral immune responsiveness in patients with endometrial pathology, as related to the experimental group, proves a significant increase in the relative number of B-lymphocytes CD-22⁺ ($27.6 \pm 2.7\%$ vs. $14.9 \pm 1.5\%$), circulating immune complexes ($118.6 \pm 11.7\%$ vs. $56.4 \pm 5.6\%$), IgA ($5.7 \pm 0.6\%$ vs. $1.1 \pm 0.1\%$) and IgG ($18.2 \pm 1.8\%$ vs. $6.4 \pm 0.6\%$).

The study of vascular-platelet component of homeostasis showed a decrease in the number of platelets and plateletcrit on the background of a tendency to an increase in platelet anisocytosis and a significant increase in thrombocytopoiesis. The analysis of platelet aggregating function revealed a greater increase in platelet aggregation properties during induction with ADP ($64.0 \pm 6.3\%$ vs. $39.0 \pm 3.9\%$), adrenaline ($41.0 \pm 4.0\%$ vs. $23.0 \pm 2.3\%$) and collagen ($2.0 \pm 4.1\%$ vs. $25.0 \pm 2.5\%$) in patients with endometrial pathology as opposed to the experimental group ($p < 0.05$).

Patients with endocervical pathology had also an increased activation of platelet aggregating function to ADP ($61.0 \pm 7.3\%$) and adrenaline ($39.0 \pm 4.7\%$). There is a tendency to hypercoagulation on the intrinsic pathway of the procoagulant component

of hemostasis, which is more pronounced in women with endometrial pathology (APTT – 26.4 ± 2.6 seconds vs. 34.0 ± 3.4 seconds in the experimental group) ($p > 0.05$).

The results of immunohistological analysis show disruptions in local immune response both in women with endocervical pathology (cellular response suppression – a decrease in CD8, and humoral immune response suppression – a decrease in CD20) and in women with endometrial pathology (cellular suppression – a decrease in CD8 on the background of increased humoral response – increased levels of CD20).

The signs of nonmalignant and premalignant processes of endocervix have been supplemented during colposcopic examination. They involve the diversity of epithelial color (58.0%), acetowhite botryoid epithelium (12.0%), rough surface of the cervical canal (72.9%), pronounced folding of the glandular epithelium (67.1%), the presence of inflammatory vessels (22.9%) and atypical vessels (10.0%).

The signs of nonmalignant and premalignant processes of endocervix during ultrasound examination have been specified, which include endocervix thickness > 5 mm (61.4%), heterogeneous structure of the endocervix (97.1%), the presence of hyperechoic subendocervical inclusions (41.4%) and polyps of the cervical canal (5.7%). Ultrasound of the endometrium significantly more often determines its thickening (73.8%), uneven contour (36.9%) and its inhomogeneous echostructure (96.1%), hyperechogenic inclusions in the area of the midline echo (78.6%), and also in the projection of the basal layer (36.9%). According to the dopplerometry, a significant increase in systolic-diastolic ratio was diagnosed in patients with endometrial pathology in contrast to the experimental group in the right (8.2 ± 2.7 vs. 2.1 ± 1.4) and left (9.1 ± 2.8 vs. 2.4 ± 1.5 , respectively) uterine arteries ($p < 0.05$).

Cervicohysteroscopic study showed the diversity of epithelial color (81.5%), acetowhite areas of the cervical canal epithelium (14.2%), rough surface of endocervix (77.1%), rough folding of the cervical canal mucous membrane (70.0%), endocervical hyperplasia (37.1%), cervical canal deformity (7.1%) and cervical canal polyps (5.7%).

Hysteroscopy in women with endometrial pathology revealed endometrial hypertrophy (33.9%), uneven endometrial thickness (56.3%), the presence of micropolypoid growths (36.9%), multiple and single endometrial polyps – 4.9% and 6.8%, respectively, uneven coloration of the mucosa (92.2%), pronounced vascular pattern of the mucosa (84.5%), massive hemorrhage (18.4%), multiple hemorrhage (11.7%), local hypervascularization (68.9%) and “strawberry” syndrome (89.3%).

As the result of the developed and patented cytomorphological study of atypical glandular cells of unknown origin, in 60.7% of patients glandular cells with an atypical nucleus of small size with one and two polymorphic nucleoli have been found, which indicates endometrial pathology, and in 39.3% of patients atypical nuclei of large size with three-five or more polymorphic macronucleoli have been detected, which is a sign of endocervical pathology.

It should be noted that the data of histological and cytomorphological findings regarding the localization of pathological processes of the endometrium and endocervix are the same in 98.1% and 97.1% of cases, respectively. According to the results of immunohistochemical study of endometrial biopsies, CD138 expression was detected in 83.5% of patients with endometrial pathology.

The obtained results became the basis for the development of pathogenetically sound complex of diagnostic and therapeutic measures in case of nonmalignant and premalignant processes of glandular epithelium of genitals in women with atypical cells of unknown origin and infertility on the basis of differentiated complex approach to localization of pathological process of glandular epithelium, restoration of the protective function of cellular immunity, normalization of the level of circulating immune complexes and normalization of the properties of the vascular-platelet component of hemostasis.

At the third stage, the effectiveness of the developed algorithm of diagnostic and therapeutic measures in women with infertility and the presence of pathological processes of glandular epithelium of genitals with AGC-NOS was evaluated.

In view of this, the method of randomization identified groups of women: group IA, which involved 30 patients with endocervical pathology, who were offered the proposed treatment regimen, and group IB, which consisted of 31 patients with endocervical pathology, who underwent traditional treatment, group IIA, which included 45 women with endometrial pathology, who were offered the proposed treatment regimen, and group IIB, which involved 44 patients with endometrial pathology, who underwent traditional treatment.

According to the results of the study, it is the first time the algorithm of diagnostic and therapeutic measures for women with nonmalignant and premalignant processes of glandular epithelium of genitals with AGC-NOS and infertility has been developed, which consists of four stages. The first stage involves complex diagnosis, etiopathogenetic conservative elimination of the detected infectious agents. The second stage suggests control comprehensive diagnosis with additional cytomorphological examination of nuclei in case of atypical glandular cells of undetermined significance with identifying pathological process localization. When endocervical pathology is detected, cervicohysteroscopic examination with biopsy and histological examination is performed; when endometrial pathology is diagnosed, hysteroscopic examination with biopsy, histological and immunohistochemical examination (CD138) is carried out. In case of endocervical dysplasia, the third stage suggests surgical treatment (cervicohysteroscopy with target excision of the pathological area) on the background of immunocorrective therapy (allokin-alpha), with a comprehensive postoperative therapy (immunocorrective, disaggregating and vulnerary therapy); in case of endometritis, comprehensive treatment is suggested (second-line antibacterial therapy taking into account sensitivity to infectious agents, immunocorrective and disaggregating therapy, progestins). The fourth stage involves the evaluation of treatment outcomes: control after 6 weeks, 3 and 6 months (colpocervicoscopic, cytological, bacterioscopic examination, HPV test) after treatment of endocervical dysplasia and taking a microbiopsy from the uterine cavity for immunohistochemical examination of CD138 after treatment of endometritis.

The developed and scientifically substantiated technique of cytomorphological study of nuclei of atypical glandular cells of undetermined significance with the subsequent biopsy of a pathological site under endoscopic visualization, histologic study and complex treatment of nonmalignant and premalignant processes of glandular epithelium of genitals with atypical cells of unknown origin will allow for timely therapy of neoplastic processes and faster initiation of infertility treatment.

The effectiveness of the proposed treatment regimen for nonmalignant and premalignant processes of the endocervix in women with infertility with atypical glandular epithelial cells of unknown origin was 96.7% vs. 51.6%, treatment of endometritis – 93.3% vs. 52.3% ($p < 0.05$) when using a standard treatment regimen, respectively.

An algorithm for the staged examination of women with infertility and the presence of atypical glandular cells of undetermined significance for the prevention and treatment of nonmalignant and premalignant processes of the glandular epithelium of genitals has been developed for medical institutions and practicing physicians. The actions of the obstetrics and gynecology doctor aimed at correcting the immune status and vascular-platelet component in patients with infertility and the presence of atypical glandular cells of undetermined significance have been improved.

Key words: nonmalignant and premalignant processes of glandular epithelium of genitals, atypical cells of unknown origin, infertility, human papilloma virus, cytomorphological examination of the nuclei of atypical glandular cells of undetermined significance.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бондарук О.Я. Діагностичні критерії доброякісних та передпухлинних патологічних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу у жінок з безпліддям. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. № 4. 2 (154). С. 68-71.
2. Бондарук О.Я. Особливості цитоморфологічного методу дослідження атипичних залозистих клітин неясного значення ендометрію та ендометрія у жінок з безпліддям. *Science Review*. 2019. № 8 (25). С.19-23.
3. Камінський В.В., Бондарук О.Я., Гак І.О. Дослідження системного імунітету та гемостазу у жінок з доброякісними та передпухлинними процесами залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу та безпліддям. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 2 (52). С. 24-28. (Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).
4. Камінський В.В., Суменко В.В., Бондарук О.Я., Гак І.О. Роль мікст-інфекції при патологічних процесах залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу у жінок з безпліддям. *Здоров'я жінки*. 2019. № 8 (144). С. 58-63. (Особистий внесок: проведено літературний пошук, статистична обробка даних та їх аналіз, підготовка статті до друку).
5. Камінський В.В., Суменко В.В., Бондарук О.Я. Спосіб діагностики патологічних процесів слизової оболонки ендометрію методом цервікогістероскопії при цитологічному виявленні в цервікальному зразку атипичних залозистих клітин неясного значення у жінок з безпліддям : пат. 139734 Україна. № u 201909751 ; заявл. 11.09.2019 ; опубл. 10.01.2020, Бюл. № 1. (Особистий внесок: самостійно проведено набір клінічного матеріалу, виконано дослідження, оформлено патент).
6. Камінський В.В., Суменко В.В., Бондарук О.Я., Гак І.О. Спосіб діагностики та лікування патологічних процесів ендометрію та ендометрію

при цитологічному виявленні в цервікальному зразку атипівих залозистих клітин неясного значення у жінок з безпліддям : пат. 139346 Україна. № u 2019 09752; заявл.11.12.2019; опубл. 26.12.2019, Бюл. №24. *(Особистий внесок: проведено патентний пошук, виконано дослідження, оформлено патент).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

7. Suslikova L.V., Kaminskyi V.V., Chayka K.V., Kaminskyi A.V., Serbeniuk A.V., Zhykharskyi R.V., Bondaruk O.Y. Effect of endometrial in jection cratching in cycles of treatment by assisted reproductive technology methods. *Reproductive Endocrinology*. 2020. № №3 (53). P. 49-55.

(Особистий внесок: проведено літературний пошук, проведена статистична обробка даних і аналіз результатів, їх узагальнення, підготовка статті до друку).

8. Борис О. М., Суменко В. В., Гак І.О., Онищик Л. М., Малишева І. В., Бондарук О.Я. Сучасний підхід до діагностики передракових захворювань шийки матки та профілактики раку шийки матки. *Здоров'є жінчини*. 2011. № 5 (61). С. 22-27. *(Особистий внесок: проведено аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

9. Борис О.М., Суменко В.В., Малишева І.В., Бондарук О.Я., Шалько М.Н. Оптимізація тактики лікування хронічного вагінального кандидозу у жінок репродуктивного віку. *Здоров'є жінчини*. 2011. № 1 (57). С. 203-208.

(Особистий внесок: проведено літературний пошук, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

10. Борис О.М., Тупіс О.Я., Сербенюк А.В., Гак І.О. Сучасний погляд на основні етіопатогенетичні аспекти та лікування дисменореї в жінок репродуктивного віку. *Здоров'є жінчини*. 2010. № 4 (50) С. 111-117.

(Особистий внесок: проведено аналіз літературних джерел, проаналізовано фрагмент дослідження).

11. Борис О.М., Коноплянко В.В, Тупіс О.Я., Онищик Л.М. Коррекция психоневрологических состояний у женщин с предменструальным синдромом на фоне дефицита магния. *Здоровье женщины*. 2010. № 2 (48). С. 151–156. *(Особистий внесок: проведено літературний пошук, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

12. Борис О.М., Суменко В.В, Онищик Л. М., Гак І.О. , Малишева І.В. , Бондарук О.Я. Сучасний підхід в лікуванні мікст-інфекції у жінок репродуктивного віку з фоновими процесами шийки матки. *Здоровье женщины*. 2012. № 1 (67). С. 43–49. *(Особистий внесок: проведено аналіз літературних джерел, проаналізовано фрагмент дослідження).*

13. Камінський В.В., Борис О.М., Суслікова Л.В., Гак І. О., Тупіс О.Я. Нові можливості профілактики раку шийки матки шляхом вакцинації проти вірусу папіломи людини. *Здоровье женщины*. 2010. № 3 (49). С. 28–31. *(Особистий внесок: проведено літературний пошук, статистична обробка даних та їх аналіз, підготовка статті до друку).*

14. Камінський В.В., Борис О.М., Суменко В.В., Бондарук О.Я, Суслікова Л.В. Сучасний погляд на лікування запальних захворювання органів малого тазу у жінок репродуктивного віку : Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ : «Поліграф плюс». 2012. С. 223–231. *(Особистий внесок: проведено аналіз літературних джерел, проаналізовано фрагмент дослідження).*