

Бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский
государственный университет»

На правах рукописи

АБАЗЬЕВА ОКСАНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Белоцерковцева Л.Д.

Сургут – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения заболеваний шейки матки (Обзор литературы).....	12
1.1. Эпидемиология, классификация заболеваний шейки матки.....	12
1.2. Этиология и патогенез заболеваний шейки матки, особая роль вируса папилломы человека, роль других урогенитальных инфекций в процессе канцерогенеза	13
1.3. Методы диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной и другими инфекциями.....	22
1.4. Современный взгляд на ведение пациенток с патологией шейки матки.....	30
ГЛАВА 2. Клиническая характеристика обследованных пациенток и методы исследования.....	42
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток.....	42
2.2. Методы исследования.....	46
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.....	54
3.1. Результаты лечения пациенток с доброкачественной патологией шейки матки с использованием электрохирургии, радиохимирургии, лазеровапоризации, криодеструкции (ретроспективное исследование)...	54
3.2. Результаты лечения пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки с использованием аргоноплазменной коагуляции и радиоволновой конизации (проспективное исследование).....	72
3.2.1. Особенности применения радиоволновой конизации и аргоноплазменной коагуляции в комплексном лечении женщин с	

доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки.....	87
3.2.2. Сравнительная характеристика результатов контрольной кольпоскопии и цитологического исследования до лечения и через 6 месяцев после аргоноплазменной коагуляции и радиохирургического лечения у пациенток с положительным и отрицательным ВПЧ- статусом.....	95
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов собственных исследований	100
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
ЛИТЕРАТУРА.....	124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЭ – ацетобелый эпителий

АПК – аргонноплазменная коагуляция

БУ – бюджетное учреждение

ВПЧ (HPV) – вирус папилломы человека

ЗТ – зона трансформации

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

МЖГ – микрожелезистая гиперплазия

ОК – оральная контрацепция

Пап-тест – мазки по Папаниколау

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РШМ – рак шейки матки

РК – радиоволновая конизация

ТСБ – терминологическая система Бетесда

ШМ – шейка матки

ЭК - электроконизация

ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance (атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости)

CIN I, II, III – cervical intraepithelial neoplasia – цервикальная интраэпителиальная неоплазия I, II, III степени

COX-2 – циклооксигеназа-2

HSIL – High-grade squamous intraepithelial lesion - высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

LLETZ – large loop excision of transformation zone – петлевая электроэксцизия

LSIL – Low-grade squamous intraepithelial lesion - низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

pRB – ген ретинобластомы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Цервикальный рак представляет важную проблему для здравоохранения во всем мире. Ежегодно в мире регистрируется 529,4 тыс. больных раком шейки матки и 274,9 тыс. умерших [2].

В Российской Федерации 6000 женщин каждый год умирает от рака шейки матки, средний возраст умерших женщин составляет 58 лет. За последние 15 лет заболеваемость раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста в РФ увеличилась более чем в два раза, занимая первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин в возрасте до 30 лет. В структуре смертности от злокачественных новообразований женщин моложе 30 лет рак шейки матки составляет 9,7%, а в возрасте 30-39 лет – 21,7% [121]. Рост заболеваемости раком шейки матки в нашей стране свидетельствует о недостаточности мер по первичной и вторичной профилактике данного заболевания. Важнейший фактор канцерогенеза – инфицирование женщины вирусом папилломы человека (ВПЧ). В этой связи переоцениваются представления о возможностях кольпоскопии и цитологии в диагностике заболеваний шейки матки [82]. Прогрессивным методом диагностики ВПЧ является определение уровня онкобелка E7, что помогает выделить группу риска по развитию дисплазий шейки матки, т.к. персистенция ВПЧ наиболее опасна в реализации неопластического процесса [85, 100].

Эктопия сегодня признана вариантом гистофизиологической нормы и лечения не требует. Однако хронический цервицит с эктопией цилиндрического эпителия представляет клиническую проблему [27, 194]. Хроническое воспаление по характеру сосудисто-тканевой реакции чаще является пролиферативным [54, 66].

Наиболее часто на современном этапе используются методики аблации и петлевой электроэксцизии [109]. В многочисленных работах подчеркивается эффективность использования электрорадиохирургического метода,

являющегося усовершенствованным вариантом электротерапии [22, 48, 49, 68, 99, 110]. Радиоволновая эксцизия признается лучшим по результативности диагностическим методом [82]. В литературе появились данные об использовании плазменной хирургии, например, аргоноплазменной коагуляции [5, 14, 23, 64, 90, 131, 200]. Однако в литературе нет единого мнения об эффективности использования данного метода при лечении заболеваний шейки матки, что диктует необходимость более подробного изучения данного вопроса.

Выбор использования того или иного физиохирургического метода лечения основывается на характере патологических изменений эпителия шейки матки. При цервикальной неоплазии, согласно стандартам качества лечения Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), обязательным условием эффективного лечения является удаление тканей шейки матки на глубину не менее 6 мм. Следовательно, криодеструкцию и АПК нельзя использовать при CIN II/III. При изменениях цервикального эпителия, соответствующих хроническому цервициту, оптимальными характеристиками обладает радиоволновой метод: минимальные морфологические изменения в очаге воздействия и окружающих тканях, короткая эксудативная фаза, щадящее воздействие на влагалищный биотоп, стерилизующий эффект [29, 37, 108].

Понимание патогенетических механизмов формирования цервикальной патологии продиктовано научными достижениями молекулярной биологии, установлением роли ВПЧ в генезе неопластических процессов, уточнением роли других инфекций, эпидемиологическими свидетельствами транзиторности цервикальной патологии, что позволяет обосновать выбор дифференцированного подхода к эффективному методу лечения [88]. Выше изложенное определило цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования: На основе углубленного анализа ведущих патогенетических факторов формирования доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки оптимизировать диагностику и лечение этих

пациенток с использованием радиоволновой конизации и аргоноплазменной коагуляции.

Задачи:

1. Изучить особенности лечения заболеваний шейки матки на фоне применения физиохирургических методик (ретроспективное исследование).

2. Выявить ведущие этиологические и патогенетические факторы формирования доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки (проспективное исследование).

3. Выявить механизмы формирования порочных кругов патогенеза доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки.

4. Патогенетически обосновать перспективность использования радиоволновой конизации и аргоноплазменной коагуляции в комплексном лечении женщин с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки.

5. Разработать клинический протокол (алгоритм) диагностики и физиохирургического лечения пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки.

Научная новизна:

Доказано, что при значимой и повышенной вирусной нагрузке при обнаружении онкобелка E7 имеется недостаточная эффективность хирургических методов лечения (РК). Установлено, что неэффективность полной элиминации вируса связана с комплексом патогенетических нарушений в эпителии шейки матки на фоне хронического воспалительного процесса, внедрения вируса в клеточный геном и его персистенции, в сочетании с дополнительными факторами, влияющими на интеграцию патологического процесса.

Впервые проведена сравнительная характеристика клинической эффективности лечения заболеваний шейки матки у ВПЧ-положительных и отрицательных пациенток с использованием физиохирургических методов:

электрохирургии, радиохирургии, лазеровапоризации, криодеструкции, аргоноплазменной коагуляции.

Установлено, что аргоноплазменная коагуляция - эффективный метод лечения доброкачественных заболеваний шейки матки в условиях зоны трансформации I и II типа - приводит к полной элиминации ВПЧ-инфекции в 83,3% случаев.

Доказано, что радиоконизация является одновременно диагностической и лечебной процедурой, отвечающей принципам онкологической настороженности в условиях зоны трансформации III типа, позволяющей получить материал для гистологического исследования с минимальной краевой коагуляцией, способствующей адекватной интерпретации результата, позволяет добиться полной элиминации ВПЧ-инфекции при лечении цервикальной неоплазии в 90,0% случаев, доброкачественной патологии в 95,0% случаев.

Установлено, что ВПЧ-инфекция ухудшает процессы заживления шейки матки при использовании аргоноплазменной коагуляции и радиоконизации у пациенток с положительным ВПЧ-статусом со значимой и повышенной вирусной нагрузкой и обнаружением онкобелка E7.

Практическая значимость работы:

На основании изученных клинических особенностей течения заболеваний шейки матки, в сочетании с определением ВПЧ-инфекции, уровня вирусной нагрузки, экспрессии онкобелка E7, микробиологического мониторинга урогенитальных инфекций, характера эпителизации после различных методов физиохирургического воздействия, предложен лечебно-диагностический алгоритм лечения заболеваний шейки матки у ВПЧ-положительных и отрицательных пациенток репродуктивного возраста с использованием различных физиохирургических методик в амбулаторных условиях.

У пациенток репродуктивного возраста с доброкачественной патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, в условиях зоны трансформации I, II типа при полной и частичной визуализации границы между

многослойным плоским и цилиндрическим эпителием, с целью лечения рекомендуется использование аргонноплазменной коагуляции.

У ВПЧ-положительных пациенток с доброкачественной и предраковой патологией шейки матки, в условиях отсутствия визуализации границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием, предпочтительным методом лечения является радиоконизация, использование которой позволяет сочетать качественные диагностику и лечение в одной процедуре.

У ВПЧ-положительных пациенток с доброкачественной и предраковой патологией шейки матки, в условиях отсутствия визуализации границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием, при наличии ВПЧ-инфекции и обнаружении онкобелка E7, после радиохирургического лечения показано продолжение диспансерного наблюдения за женщиной и динамический контроль данных показателей ежегодно.

Использование предложенного лечебно-диагностического алгоритма обеспечивает своевременность лечебных мероприятий в необходимом объеме и позволяет предотвратить неопластический процесс шейки матки.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Основой выбора метода коррекции и физиохирургического лечения патологии шейки матки должны служить патогенетические факторы формирования патологии: хроническое воспаление, ВПЧ-статус женщины, уровень вирусной нагрузки, экспрессии онкобелка E7 и показатели микробиологического мониторинга на урогенитальные инфекции.

2. С учетом механизмов формирования порочного круга патогенеза у пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями шейки матки в условиях зоны трансформации I, II типа (при полной и частичной визуализации границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием), аргонноплазменная коагуляция является эффективным методом лечения.

У женщин репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями шейки матки в условиях зоны трансформации III типа (при неудовлетворительной визуализации границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием) и неопластическими процессами, радиоволновая конизация является основным перспективным методом патогенетической коррекции, физиохирургического лечения и послеоперационной диагностики.

3. Для повышения эффективности лечения в случаях неполной элиминации вируса при ВПЧ-положительном статусе женщины, при использовании основных перспективных хирургических методов патогенетической коррекции, имеющийся комплекс глубокой интеграции патологического процесса в эпителий шейки матки и иммунологических нарушений, требует проведения дополнительной диспансеризации и противовирусной терапии после радиоволновой конизации шейки матки.

Внедрение результатов исследования в практику:

Результаты диссертационного исследования используются в работе кабинета специализированного приема по патологии шейки матки. Полученные данные о взаимосвязи вирусной нагрузки и экспрессии онкопротеина E7 с интеграцией процесса, прогрессией неоплазии шейки матки, дифференцированном адекватном объеме лечебных мероприятий с использованием высокоэнергетических методов, используются в женской консультации БУ ХМАО-Югры «Пыть-Яхская окружная клиническая больница», БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника №1».

Апробация диссертации:

Основные положения и результаты исследования были доложены и опубликованы в материалах XII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» (Москва, 2011), Международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (Москва, 2012), Научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых России с международным участием

«Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» на английском языке (Сургут, 2012), V Всероссийского Конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика - в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013).

Декларация личного участия автора. Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме диссертационного исследования. Самостоятельно проведена обработка историй для ретроспективного и проспективного исследований. Автором лично проводился специализированный прием пациенток с патологией шейки матки. В рамках специализированного приема автором лично проводились кольпоскопическое исследование, криодеструкция, электро- и радиохирургическая коагуляция и конизация, аргоноплазменная абляция шейки матки. Проведен анализ результатов лечения при использовании различных физиохирургических методов, статистическая обработка данных. Доля личного участия соискателя в совместных публикациях составила 70-80%.

Публикации результатов исследования:

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ (Обзор литературы)

1.1. Эпидемиология, классификация заболеваний шейки матки

В структуре онкологических заболеваний органов репродуктивной системы злокачественные опухоли женских половых органов занимают второе место после рака молочной железы. У большинства больных рак шейки матки (РШМ) не возникает *de novo*, а проходит через прогрессирование предраковых заболеваний шейки матки (ШМ) [25]. Доброкачественные заболевания ШМ по данным разных авторов составляют от 10-45%, предраковые – 20-67% среди гинекологических заболеваний, а при несвоевременной диагностике и нерациональном ведении увеличивают риск развития РШМ [15, 25, 32, 50, 74, 79, 96].

Современные классификации отражают взаимосвязь различных состояний и заболеваний ШМ. Наиболее значимы: Международная статистическая классификация болезней (МКБ, 10-й пересмотр, 1992), Международная номенклатура болезней (МНБ, ВОЗ, 2-я редакция 1992), гистологическая классификация опухолей женской половой системы (ВОЗ, 2-я редакция, 1994). Упрощенную клинико-морфологическую классификацию в 1976г. предложил Я.В.Бохман, где патологические процессы ШМ представлены с позиций онколога:

Фоновые процессы: псевдоэрозия, лейкоплакия, полип, плоские кондиломы.

Предраковый процесс - дисплазия: слабая, умеренная, тяжелая.

Преинвазивный рак (рак *in situ*), внутриэпителиальный рак.

Микроинвазивный рак.

Инвазивный рак: плоскоклеточный ороговевающий, плоскоклеточный неороговевающий, аденокарцинома, диморфный железисто-плоскоклеточный (мукоэпидермоидный), низкодифференцированный [15].

Более конкретные понятия доброкачественной и опухолевой патологии дает морфологически-эндоскопическая классификация, предложенная в 1984 г. К.П. Ганиной, Е.В. Коханевич. Долгое время у нас в стране использовалась классификация И.А. Яковлевой, Б.Г. Кукутэ (1987). Однако следует отметить, что их терминология отличается от принятой сегодня в мире. Уходят в прошлое термины «фоновые заболевания», «эндоцервикоз» и др. Эктопию считают вариантом гистофизиологической нормы, не требующей лечения. По мнению Н.И. Кондрикова, использование адекватной терминологии в отношении функционального состояния составных компонентов ШМ и патологических изменений последних будет способствовать исключению неоправданных вмешательств и проведению целенаправленной терапии [74, 88, 96].

1.2. Этиология и патогенез заболеваний шейки матки, особая роль вируса папилломы человека, роль других урогенитальных инфекций в процессе канцерогенеза

Все факторы канцерогенеза разделены на 2 группы: генетические и модификационные. Модификационные факторы представлены эндогенными и экзогенными. Эндогенные влияния связаны с нарушениями гормонального обмена, состоянием иммунологического статуса, возрастом. Экзогенные (средовые) причины: травмы ШМ и матки (постабортная и послеродовая), производственные вредности, паритет и низкий социально-экономический уровень жизни, сексуальный анамнез, первая беременность в возрасте до 18 лет, раннее менархе, воспаления и инфекции гениталий, в том числе вирусной этиологии, особенно важна роль ВПЧ [53, 96, 101, 195].

Кофакторами, влияющими на развитие РШМ, по праву считают курение, метод контрацепции, паритет, наличие заболеваний, передаваемых половым путем. Большое количество работ посвящено влиянию курения на ускорение канцерогенеза. Показано, что компоненты табачного дыма, как то никотин и

его производные, накапливаются в цервикальной слизи, инициируя мутационные процессы в клетках. Считается также, что у курильщиц концентрация мутагена в цервикальной слизи более высокая, чем в периферической крови. Сообщается и об угнетении иммунного ответа высокой концентрацией нитрозамина [17, 18, 140].

Выполненный International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer централизованный анализ, показал, что среди женщин, использующих оральную контрацепцию (ОК), относительный риск РШМ растет по мере увеличения продолжительности приема ОК (5 и более лет приема относительный риск 1,90; 95% ДИ 1,69-2,13). В результате приема препаратов на протяжении 10 лет, начиная с 20-30 лет, повышается кумулятивный риск инвазивного РШМ к 59 годам с 7,3 до 8,3 случаев на 1 тыс. женщин в развитых странах. Через 10 лет после отказа от ОК риски уменьшаются [17, 71, 144].

По современным представлениям важнейшим и бесспорным фактором канцерогенеза является инфицирование женщин ВПЧ [81, 170, 181, 197, 205]. Считается, что более половины сексуально активного населения в течение жизни инфицируется ВПЧ. Наибольшим онкогенным потенциалом характеризуются ВПЧ-16 и ВПЧ-18 типов, которые выявляются примерно в 70% случаев РШМ, ВПЧ-16 - у половины пациенток с CIN. Кроме того, прослеживается четкая взаимосвязь между плоскоклеточным раком и ВПЧ-16 и аденокарциномой и ВПЧ-18 типов [11, 16, 17, 19, 67, 190]. Распространенность других типов вируса варьирует в зависимости от территории проживания: например, ВПЧ-45 более распространен в Африке, хотя и различается в разных регионах, например, в Кении превалирует ВПЧ-16, в Мозамбике ВПЧ-35, ВПЧ-16, 18, 33 в Европе, ВПЧ-58 и 52 в Азии, Бразилии [12, 140, 173, 174]. По некоторым другим данным, в Европе и Российской Федерации чаще встречаются типы 16, 18, 31, 33, 39, 45 [27, 74, 145, 156].

По данным С.И. Роговской, 82% женщин инфицированы через 2 года после сексуального дебюта [84]. ВПЧ считается высококонтагиозным вирусом. Заражение при однократном половом контакте происходит приблизительно в 60% случаев. Непосредственный контакт кожи или слизистых оболочек считают наиболее вероятными путями передачи вируса. ПВИ относят к инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), а половой путь заражения считают основным, в том числе и при нетрадиционном сексе (гомосексуальные, орогенитальные, аногенитальные контакты). Однако в литературе есть данные о передаче ВПЧ при медицинских манипуляциях, во время беременности, при прохождении новорожденного через инфицированные родовые пути матери. Папилломатоз гортани, трахеи, бронхов у детей, рожденных посредством операции кесарева сечения, по мнению некоторых авторов, может свидетельствовать о трансплацентарной передаче инфекции [1, 73, 75, 83, 127].

В этиологической структуре цервикальной интраэпителиальной неоплазии ВПЧ низкого онкогенного риска, безопасного для развития РШМ, выявляются в 25% исследований, а ВПЧ высокого риска, с потенциальным риском перехода в рак, в 75% случаев [84]. Присутствие вируса в макроорганизме не всегда вызывает заболевание. Возможны транзитное и персистирующее носительство ВПЧ. Состояние иммунной системы у женщины и уровень вирусной нагрузки, по-видимому, определяют постоянное или персистирующее носительство ВПЧ и развитие дисплазии легкой степени, либо средней и тяжелой степеней, с последующим развитием инвазивного РШМ [86]. ПВИ может подвергаться самостоятельной регрессии в любой стадии развития. Между тем известно, что способность ВПЧ элиминироваться составляет 50-90% во временном интервале от 6-24 месяцев, регресс происходит быстрее у пациенток молодого возраста [53, 87].

С учетом стадий патогенеза ВПЧ-инфекции процесс инфицирования начинается с внедрения вируса в зрелые клетки эпителия поверхностных слоев или незрелые клетки базальных слоев эпителия генитального тракта [87, 124].

Однако, по мнению большинства авторов, изначально инфицируются только базальные клетки, а далее репликация вируса и синтез капсидных белков происходят в эпителиоцитах поверхностного слоя, который погибает со временем, и в этом случае нет признаков воспаления. Условия для внедрения вируса создают механические, бактериальные, другие микроповреждения и иммунопатология. Следует отметить, что зона стыка цилиндрического и многослойного плоского эпителиев описывается многими авторами как наиболее уязвимая для внедрения и развития интраэпителиальных поражений [19, 47, 53, 88, 124].

В литературе описывается три статуса ДНК ВПЧ и соответственно формы развития инфекции: эписомальная, интегрированная, смешанная. Эписомальная (неинтегрированная) форма является обратимой, когда вирусная ДНК находится в эписомальном или свободном состоянии, что соответствует латентному периоду. Это период продуктивной инфекции, характеризующийся производством полноценных вирусных частиц. Эписомальное состояние характеризует небольшое число вирусных копий. На данной стадии может произойти либо активизация инфекционного процесса, либо наступить ремиссия. При активизации инфекционного процесса ДНК вируса встраивается в геном инфицированной клетки, следствием чего является нарушение метаболизма клетки. По мнению ряда исследователей, это вторая интегративная форма заболевания, которая соответствует непродуктивной фазе ВПЧ-инфекции и является началом канцерогенного перерождения вирус-инфицированной клетки [17, 87, 124]. Репликация ВПЧ и связанная с ним трансформация клеток влияют на дифференцировку эпителия. Возможно и смешанное присутствие в опухоли интегрированной вирусной ДНК и активно транскрибируемой эписомальной вирусной ДНК. Обсуждая процесс возникновения дисплазии, следует отметить, что у здоровых женщин подконтрольны системы пролиферации и апоптоза, вследствие чего происходят дегенерация и отторжение поврежденных клеток. В противном случае, на фоне

иммунопатологии вследствие подавления синтеза собственных белков в клетках, нарушаются процессы дифференцировки и созревания многослойного плоского эпителия, механизмы клеточного обновления, стратификации эпителиального пласта и развивается дисплазия. Термин «дисплазия» был введен в 1956 году J.W. Reagan, в 1968 году заменен R.M. Richart на цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN). Считается, что у 57% легкая дисплазия подвергается регрессии и только у 1% далее развивается инвазивная плоскоклеточная карцинома, а при CIN II, III персистенция поражения наблюдается у 56%, развитие инвазивной карциномы у 12% женщин [46, 53].

В отечественной и зарубежной литературе значительное внимание уделяется повышению пролиферативной активности клеток, играющей важную роль в развитии гиперпластических и диспластических процессов. Существует следующие сигнальные механизмы, стимулирующие эпителиальные клетки: каскад, индуцируемый эстрогенами и ростовыми факторами, сигнальный путь, активируемый провоспалительными цитокинами. Главным фактором, побуждающим клетки к повышенной пролиферативной активности, является женский половой гормон эстроген. В литературе представлено много исследований об агрессивных свойствах одного из ключевых метаболитов эстрогена-16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОНЕ1). Канцерогенные свойства 16 α -ОНЕ1 определены его способностью образовывать прочные ковалентные связи с эстрогеновыми рецепторами и пролонгировать эстрогензависимый пролиферативный эффект [74, 191]. По мнению Н.И. Кондрикова [47], 16 α -ОН относится к категории «агрессивных» гормонов, способных вызывать длительный эффект и неблагоприятные исходы, но автор в своих работах подчеркивает, что в неизменной ШМ эпителиальные клетки не способны обеспечивать конверсию эстрадиола в 16 α -ОН.

Эпидермальный фактор роста считают основным полипептидным ростовым фактором (EGF), который стимулирует патологический рост клеток.

По данным В.И. Киселева [74] первичная мишень воздействия EGF в клетках - это рецептор EGF(EGFR), трансмембранный гликопротеин, относящийся к первому типу рецепторных тирозинкиназ и экспрессирующийся на поверхности как нормальных, так и трансформированных клеток. Конечным продуктом EGF-зависимого сигнального каскада является стимуляция экспрессии генов, контролирующих пролиферацию, клеточную дифференцировку, апоптоз, адгезию и клеточную подвижность.

Фактор некроза опухоли TNF-а – индуктор цитокинового пути регуляции клеточного роста, влияющий на активность фермента циклооксигеназы-2 (COX-2), который в нетрансформированных клетках практически не выявляется. Как другие продукты экспрессии генов раннего ответа, (COX-2) активизируется под воздействием провоспалительных медиаторов и митогенных стимуляторов. COX-2 участвует в активизации пролиферации клеток, угнетении апоптоза, неоангиогенезе, синтезе эндогенного эстрадиола [66, 106].

В литературе уделяется значительное внимание роли инфекционного фактора в развитии заболеваний ШМ, высокому уровню сексуально-трансмиссивных заболеваний и расширению спектра возбудителей за счет большого числа бактериальных, вирусных, протозойных и других инфекций [137, 188, 203]. Показано, что практически все представители влагалищного биотопа могут принимать участие в воспалительном процессе, за исключением лактобактерий. Проблема урогенитальных инфекций на современном этапе рассматривается в ассоциации с условно-патогенной биотой [62, 114]. Влагалищный дисбиоз рассматривается как состояние, при котором отсутствует клиника вагинита на фоне вытеснения одних условно-патогенных микроорганизмов другими. Бактериальный вагиноз относят к влагалищному дисбиозу. Под бактериальным вагинозом понимают полимикробный невоспалительный вагинальный синдром, возникающий из-за резкого дисбаланса вагинальной микрофлоры, спровоцированного замещением

доминирующих микроорганизмов рода *Lactobacillus* ассоциацией таких бактерий как *Gardnerella vaginalis*, анаэробов (*Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Atopobium*, *Peptostreptococcus*) и *Mycoplasma hominis* [10, 103]. В литературе, посвященной проблеме бактериального вагиноза, значительное место отводится обсуждению сочетания бактериального вагиноза с вульвовагинальным кандидозом, ВПЧ. Показано, что продуцируемые в процессе жизнедеятельности анаэробных бактерий нитрозамины, обладают канцерогенным потенциалом. Кроме того, при сочетании бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза наблюдается усиленная адгезия грибов к эпителиоцитам, в процессе чего происходит накопление факторов агрессии: эндотоксина, гликопротеидов, протеолитических и липолитических ферментов, способных вызывать патологические изменения в тканях.

Влагалищный дисбиоз и ВПЧ вызывают нарушение механизмов иммунной защиты, что наряду с кофакторами канцерогенеза потенцирует персистенцию ВПЧ. Данные современных исследований показывают связь повышенного уровня медиаторов воспаления цитокинов IL-1, IL-8 с цервикальным раком, а IL-6 с CIN. Хронический воспалительный процесс потенцирует продукцию неспецифических защитных антимикробных оксидов, способных вызывать повреждения ДНК хозяина, приводящие к раку, при этом ВПЧ является ведущим, но не единственным фактором канцерогенеза, а важнейшими кофакторами заболевания - влагалищный дисбиоз и цервицит [13, 59, 78, 93, 113, 124, 175]. Особая роль отводится инфекциям, тропным к цилиндрическому эпителию и поражающим цервикальный канал и уретру. К ним относят *Chlamidia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [194]. По данным ВОЗ 75% урогенитального хламидиоза протекает бессимптомно, в 35-50% случаев хламидиоз протекает под маской других заболеваний. Хламидийная инфекция передается половым путем. Как моноинфекция встречается в 2-30% случаев, чаще выделяют хламидийно-бактериальные и хламидийно-вирусные ассоциации [35, 112, 148]. В литературе нет единого мнения о генезе

«гипертрофической эктопии», является ли она следствием хламидийной инфекции, или фактором, предрасполагающим для ее развития. Н.И. Кондриков [47] считает гипертрофическую эрозию (в прошлом использовалось наименование «папиллярной псевдоэрозии») неудачным термином, описывая поражение как многочисленные сосочковые образования, состоящие из стромы с воспалительными явлениями и покрытые эпителием эндоцервикального типа. Также спорным представляется вопрос о специфичности фолликулярного цервицита, который ряд авторов относят к патогномичным симптомам хламидийной инфекции, другие указывают только на частую зависимость между хламидийной инфекцией и развитием фолликулярного цервицита [111, 123]. В литературе встречается термин микрожелезистая гиперплазия (МЖГ), которая описывается как вытянутые гипертрофированные сосочки цилиндрического эпителия, часто с протрузией через наружный зев и выраженной васкуляризацией. Данное состояние связывают с длительной гормональной контрацепцией, беременностью, послеродовым периодом. Некоторые авторы считают МЖГ результатом хламидийной инфекции и при этом рекомендуют проводить дифференциальную диагностику с аденокарциномой [47, 50, 88]. В отечественной и зарубежной литературе встречаются исследования, посвященные онкологическим потенциалам хламидийной инфекции [78, 191].

Урогенитальный трихомониаз вызывается простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis* и занимает одно из первых мест в мире в структуре заболеваний, передаваемых половым путем. Заболевание может протекать как бессимптомное носительство и в манифестных формах. Влагалищные трихомонады способны совершать незавершенный фагоцитоз различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, резервируя в себе гонококки, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы и другие инфекционные агенты. В литературе встречаются данные о взаимодействии трихомонад с вирусами. Показано, что трихомонады могут быть переносчиками вирусов [52,

60, 97]. Присутствие у трихомонад специфических рецепторов эстрадиола и дигидротестостерона при хроническом воспалении служит факторами, способствующими развитию гиперпластических процессов. В литературе есть данные о том, что хронические эрозии ШМ трихомонадной этиологии в некоторых случаях способны к превращению в злокачественные опухоли [31].

Генитальными микоплазмами принято называть представителей семейства *Mycoplasmataceae*, которые обнаруживают в мочеполовых путях человека. Сегодня установлено 3 клинически значимых вида микоплазм, колонизирующих мочеполовые пути, патогенных для человека: *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. urealyticum*. Из них *M. hominis*, *M. urealyticum* отнесены к условно-патогенным микроорганизмам, а *M. genitalium* – к облигатным патогенам мочеполового тракта [24, 95, 117]. Патогенность микоплазм определяется запуском механизма выработки антител против собственных клеток и тканей, присущего для аутоиммунных процессов. Это происходит в результате тесного связывания с мембраной клетки хозяина, обмена отдельными мембранными компонентами, далее происходит нарушение распознавания антигенов [78, 116]. Но некоторые авторы относят микоплазмы к комменсалам урогенитального тракта, поскольку их роль в этиологии многих заболеваний остается спорной [124].

Герпетическая инфекция является одной из самых древних форм патологии, сопутствующей человеку. Генитальный герпес в 91-97% случаев передается половым путем, есть вероятность инфицирования при орально-генитальных контактах. Сегодня известно более 100 представителей семейства *Herpesviridae*, разделенных по биологическим свойствам на три подсемейства – α , β , γ . Вирусы простого герпеса повышенной вирулентности 1 (ВПГ-1) и 2 (ВПГ-2) типов, также вирус ветряной оспы включены в подсемейство α -герпесвирусов. Показано, что генетические последовательности ВПГ-2 на 98% соответствуют геному ВПГ-1. Несмотря на это, существуют различия в тропности к различным тканям полового тракта, обусловленные неоднозначной

способностью вируса связываться с гепарансульфатными рецепторами. ВПГ-1 связывается с глиальными клетками, ВПГ-2 – с клетками цервикального канала. Поражение генитальной сферы обоими типами вируса происходит практически с одинаковой частотой. К отличительным особенностям герпесвирусной инфекции относят: контагиозность, рецидивирующий характер течения, типичную, атипичную, бессимптомную формы течения заболевания, формирование вторичного иммунодефицита, пожизненную персистенцию [65, 74, 78, 120, 202]. В.Н. Прилепская [74] предлагает наряду с ВПЧ рассматривать герпесвирусы как фактор канцерогенеза ШМ, аргументируя это следующим: повышенной пролиферативной активностью эпителия, снижением процессов апоптоза, изменением генетического кода клеток. По данным Н.Б. Середа и др., у 65,3% женщин с патологией ШМ установили ассоциацию герпесвируса с ВПЧ [102].

Таким образом, несмотря на определение ведущей этиологической роли ВПЧ в возникновении неопластических процессов ШМ, возникает необходимость в изучении дополнительных этиологических инфекционных причин и кофакторов, а также патогенетических механизмов, приводящих к развитию иммунной и аутоиммунной патологии с исходом в неопластический процесс.

1.3. Методы диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной и другими инфекциями

Визуально-кольпоскопический метод признается многими авторами как ведущий. Визуальный метод отличают простота и дешевизна [11, 76, 166]. Его проводят с использованием пробы с 3-5% уксусной кислоты или раствором Люголя, но без оптических приборов. Специфичность визуального метода низкая. В литературе встречаются данные о чувствительности данного метода при диагностике CIN II-III, достигающей 80-83% и специфичности - 64-87%, целесообразности проведения пробы с уксусной кислотой для триажа

пациентов для ВПЧ-тестирования [81, 88, 157]. В отличие от стран с организованными программами скрининга РШМ, в России кольпоскопия является рутинным методом обследования. Так, в Великобритании пациентке рекомендуется выполнение кольпоскопии после получения патологических результатов цитологического исследования. Это принципиально важный момент, ведь в России врач, первично проводящий кольпоскопию, не имеет результатов цитологического исследования. Указывается, что кольпоскопия часто имеет ограниченные возможности при патологии цервикального эпителия, и она не получила широкого применения в качестве скринингового метода [88, 163, 169]. Целью кольпоскопии определяется визуализация измененных участков на ШМ, оптимизация локализации участка для биопсии в зоне наибольшего поражения [16, 33, 165]. Однако Жак Маршетта и Филипп Декамп [57] предостерегают от принципа начинать гистологическую диагностику, ориентируясь на кольпоскопическую картину. Показано, что чувствительность кольпоскопии достигает 100%, а специфичность по данным разных авторов составляет от 50-80%, однако, согласно исследованиям R.Volante и др. [201], чувствительность для LSIL составляет 51%, для HSIL - 63%.

С целью унифицирования терминологии и упрощения обмена информацией между специалистами в 1990 г. на Всемирном конгрессе по патологии ШМ и кольпоскопии в Риме была принята Международная классификация кольпоскопических терминов, которая была пересмотрена в Барселоне в 2002 г. на Всемирном конгрессе и опубликована в 2003 г. В 2011 г. она была доработана и одобрена Международной Федерацией по кольпоскопии и цервикальной патологии (AFCCP) в Рио-де-Жанейро.

Цитологическое исследование - общепринятый метод морфологической диагностики, который позволяет оценить состояние эпителия при различных состояниях ШМ. В 1954г. Джордж Папаниколау разработал классификацию результатов цитологического исследования, согласно которой выделено 5

групп в зависимости от тяжести поражения эпителия. Данные, представленные в литературе об эффективности поведения скрининговых программ, направленных на раннее выявление предрака и РШМ, в развитых странах и неэффективности их в развивающихся странах, свидетельствуют о высоких требованиях к проведению цервикального скрининга. Эффективность метода оценивается разными авторами от 46,2 до 96,3% [53, 88, 96, 158]. По данным разных авторов, чувствительность цитологического метода составляет 66-83%, специфичность – 60-85% [77, 81]. Важную роль играет качественный забор материала, метод окраски мазков, квалификация цитолога [89, 123]. Информативный цервикальный образец должен содержать адекватное количество клеток плоского и цилиндрического эпителия, полученных с экто- и эндоцервикса и зоны стыка. Из множества методов забора мазков на цитологию наиболее удачными признаны забор с поверхности эктоцервикса с помощью шпателя, из эндоцервикса специальной щеткой-эндобрашем. Самым распространенным в мире считается метод окрашивания мазков по Папаниколау, который требует немедленной фиксации образца. В России чаще используется метод Романовского в различных модификациях, где допускается высушивание мазка, однако чувствительность этих методов ниже [118, 123].

Перспективным методом является жидкостная цитология. Метод снижает количество ложноотрицательных мазков, благодаря консервирующей транспортной среде, препятствующей повреждению клеток. Кроме того, жидкая среда исключает бактериальное загрязнение. В лаборатории путем центрифугирования тонкий слой суспензии накладывают на стекло, получают качественный образец с малым количеством клеток в одном поле. Данные образцы в дальнейшем пригодны для проведения тестирования на ВПЧ, урогенитальные инфекции. Использование метода ограничено дороговизной [45, 119, 122, 149, 196].

Для более эффективной передачи информации от цитолога клиницисту, стандартизации лечения выявленной патологии и последующего наблюдения за

пациентами в 1988 г. разработана Терминологическая система Бетесда (Terminology Bethesda System, ТСБ). Далее терминология была пересмотрена в 1991 и 2001 годах. Согласно ТСБ, стартовая интерпретация мазков определяет их адекватность по двум категориям: «удовлетворительный» и «неудовлетворительный». «Удовлетворительный» образец должен содержать как минимум 8000-12000 плоских клеток в традиционном мазке и 5000 плоских клеток в жидкостном образце, что влияет на чувствительность метода. Когда клеточные изменения более значимы, чем реактивные признаки, но количественно или качественно недостаточно оснований для постановки диагноза SIL, то их относят к категории «атипичных клеток эпителия неясного значения» (Atypical squamous cells undertermined significance – ASC-US) [89, 111, 122]. Три градации CIN объединены в две группы: плоскоклеточные поражения низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions - LSIL) и высокой степени (high – grade squamous intraepithelial lesions - HSIL). LSIL включают койлоцитоз, другие цитологические признаки ВПЧ-инфекции и легкую дисплазию (CIN I). Показано, что точная цитологическая дифференцировка ВПЧ-эффекта и CIN I затруднена. HSIL часто связаны с персистенцией ВПЧ, риск прогрессии высок - это CIN II и CIN III. Среднее положение между ASC-US и HSIL занимает категория «атипичных клеток плоского эпителия, не позволяющих исключить высокую степень поражения» (ASC-H) [183]. Поражение железистых клеток выделено в 4 группы: атипичные железистые клетки (AGC) с градацией на эндоцервикальные, эндометриальные или точно не определенные, атипичные эндоцервикальные клетки, похожие на неопластические, эндоцервикальная аденокарцинома in situ и аденокарцинома. Европейское руководство по обеспечению качества цервикального скрининга рекомендует использовать ТСБ для интерпретации цитологических данных.

Гистологический метод является основным в диагностике РШМ. Ограничение данного метода для диагностики патологии ШМ объяснимо невозможностью частого проведения, дороговизной, трудностью в

интерпретации некоторых состояний, не всегда прицельным забором материала [88, 90]. Биопсия может быть точечной, когда материал получают прицельно, или обширной, полученной путем эксцизии. Современные руководства рекомендуют использовать для прицельной биопсии не конхотом, а специальные биопсийные щипцы или петлю электро- или радиоволнового прибора. При сравнении петлевой и ножевой биопсии в литературе нет данных за большую эффективность последней, однако, петлевая биопсия признается более щадящей [88, 108, 185].

Молекулярно-биологические методы занимают ведущее место в высокотехнологичной диагностике патологии ШМ. Данные методы основаны на обнаружении ДНК возбудителя в материале. ВПЧ-тест в режиме реального времени, в свете современных знаний о вирусе, рассматривается как важный элемент скрининга РШМ [20, 74, 77, 98, 118, 176, 198]. По данным Кокрановской библиотеки более высока чувствительность тестирования на ВПЧ в отношении сортировки ASC-US и LSIL, выявления CIN II,III степени, в сравнении с цитологическим исследованием, также показана значимость ВПЧ-теста в качестве контроля излеченности CIN [159, 161, 162, 172, 178, 189].

Активно изучается и обсуждается вопрос о возможности использования показателя вирусной нагрузки в качестве прогностического критерия, с учетом введения порога клинической значимости. Показано, что при высокой вирусной нагрузке ниже показатель спонтанной элиминации и выше риск прогрессии. Другие исследователи считают, что наряду с клинически значимым порогом вирусной нагрузки важен физический статус ДНК ВПЧ [3, 12, 27, 44, 81, 85]. Исследование Rodriguez-Manfredi A. и др. [187] показало низкую вероятность наличия CIN в постконизационном образце ВПЧ-негативных пациентов и пациентов с низкой вирусной нагрузкой. Некоторые авторы предлагают использовать цитологический метод как дополнительный в случае положительного ВПЧ-теста. Д.А. Куевда и др. [81] сообщают о чувствительности ВПЧ-теста для CIN II 89,7% и специфичности 88,2%,

подтверждая этим высокую прогностическую значимость отрицательного результата. Это, по их мнению, позволяет увеличить интервал скрининга для ВПЧ-отрицательных женщин. Для выявления персистирующей ВПЧ-инфекции предлагается повторное тестирование с интервалом 6-12 месяцев. Важную роль играет возраст женщин, так как известно, что после 30 лет спонтанная элиминация вируса снижается [41, 74, 81].

Молекулярные маркеры пролиферации и озлокачествления являются важной диагностической и прогностической характеристикой молекулярно-генетических повреждений ШМ. Возможности традиционных методов обследования ограничены, что может быть причиной излишнего радикализма, негативно влияющего на репродуктивную функцию [74, 88, 124, 192]. Так по данным О.В. Качалиной и др. [91], до 80,3% эксцизий не были оправданными, так как не имели данных о CIN II+. Необходимо выделить из числа ВПЧ-инфицированных женщин группу высокого риска. Когда вирус находится в эписомальном состоянии, в тканях наблюдаются доброкачественные процессы. Длительная персистенция ВПЧ наиболее опасна. Ранние белки ВПЧ (регион E), включающий гены E6, E7, E1, E2, E4, E5, активны в базальных слоях эпителия. Поздние гены L1 и L2 кодируют структурные белки вириона.

За репродукцию вируса отвечают 3 ранних гена: E1, E2, E4. Ген E2 является регулятором транскрипции вирусной ДНК. Онкобелки E6 и E7 индуцируют переход дифференцированных клеток в S-фазу клеточного цикла, когда происходит удвоение генома клетки. Длительность фазы репликации генома в норме зависит от степени фосфорилирования ретинобластомного белка (pRB). При интеграции ВПЧ инфицированные клетки переходят в S-фазу клеточного цикла при связывании E7 с pRB, с дальнейшей деградацией последнего. При образовании стабильного комплекса E7 – pRB высвобождается фактор транскрипции E2F, необходимый для репликации ДНК и S-фазы клеточного цикла. Кроме того, E7 оказывает влияние на активность белков клеточного цикла: A- и E-циклинов, cdk2-киназы и ингибиторов циклин-

зависимой киназы-p21 и p27. В норме патологическая активация S-фазы клетки завершается апоптозом, но в условиях ВПЧ на проапоптозные белки p53 и Вак воздействует E6. Онкобелок E6 активирует теломеразу, что приводит к восстановлению теломеров и невозможности вступления клетки в фазу старения.

Таким образом, важнейшие белки-супрессоры опухолевого роста - p53 и pRB, участвующие в регуляции апоптоза, являются мишенями для онкобелков E6 и E7. Экспрессия генов E6 и E7 в стадии активной репродукции контролируется продуктом гена E2, который является репрессором их транскрипции. Данные события характерны для эписомальной стадии. Интеграция вируса в клеточный геном сопряжена с делецией гена E2, что влечет сверхэкспрессию генов E6 и E7. Это считается ключевым моментом канцерогенеза. Нарушается система контроля клеточного цикла, замедляется дифференцировка эпителиоцитов. Вирус обеспечивает персистенцию клеток с нарушенной репликацией, находящихся в фазе пролиферации, до периода завершения амплификации вирусного генома. Длительная персистенция обусловлена ускользанием от иммунного надзора. Онкобелок E7 способствует увеличению количества p18 связывающего белка и изменению активации CD4 и интерфероновому ответу [17, 81, 85, 102, 124, 177, 199].

Для поддержания злокачественного роста цервикальных клеток необходима постоянная экспрессия специфических вирусных онкобелков E6 и E7. В качестве маркера прогресса заболевания используют полноразмерную mRNA генов E6 и E7. Увеличение синтеза белка E7 характеризует интегративную стадию, когда вирус уже встроен в геном клетки и спонтанная ремиссия маловероятна. Возможность эффективного контроля стадии вирусного процесса важна для выбора индивидуальной тактики ведения пациенток [3, 21, 42, 55, 141, 156, 167]. По мнению некоторых исследователей, определение E7 нецелесообразно больным с установленным диагнозом CIN II+ и раком *in situ*, поскольку тактика ведения известна. Если E7 определяется в

цервикальных пробах после проведенной терапии, то следует думать о персистенции ВПЧ, что будет показанием к активному наблюдению и/или дальнейшему лечению [91].

В современных научных изданиях сообщается, что P16ink4a, Ki-67 – выполняют роль маркеров цервикального дискарриоза [3, 41, 45, 66, 100, 104, 128]. Гиперэкспрессия P16ink4a оценивается как результат взаимодействия E7 с геном ретинобластомы, регулирующим клеточную пролиферацию. P16ink4a не определяется в интактных клетках и увеличивается в пораженных клетках [8, 38, 43, 56, 80]. Е.А. Коган и др. [106] предлагают наряду с P16ink4a и Ki-67 определять показатель СОХ2, считая фермент маркером злокачественности.

В исследовании Т.А. Джибладзе и др. [26] показано, что гиперметилирование генов p16, MLH1, N33, наиболее характерное для предраковых процессов и РШМ, в меньшей степени выявляется при доброкачественных заболеваниях ШМ. Отсутствие молекулярно-генетических маркеров позволяет сделать благоприятный прогноз в отношении риска рецидива заболевания ШМ [7, 26, 142]. П.И. Ковчур и др. [129] предлагают использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров ранних стадий онкогенеза продукты экспрессии генов раннего ответа - транскрипционные факторы c-Myc, c-Fos и c-Jun. Эти гены являются протоонкогенами, занимающими важное место в событиях канцерогенеза. Определение генов раннего ответа представляется перспективным и с позиций выявления молекулярных мишеней для комплексной терапии РШМ.

Еще одно направление в диагностике изучаемой патологии - оптико-электрическая диагностика, основанная на фиксировании разницы в отражении низкоуровневых электрических и световых сигналов от нормального и аномально измененного эпителия ШМ. Сканер TruScreen основан на использовании инфракрасного видимого света с электрическим компонентом. В литературе представлены данные о диагностической ценности TruScreen в сравнении с PAP-тестом: чувствительность 67-70 % и специфичность 81%. При

совместном использовании цитологии и системы TruScreen чувствительность 87% и специфичность 93%, что указывает на перспективность сочетанной диагностики [133, 135, 136, 138, 204]. Суть метода оптической когерентной томографии заключается в измерении времени задержки светового луча, отраженного от исследуемой ткани. Метод характеризуется как высокочувствительный в идентификации цервикальной дисплазии и рака [3, 39, 107, 132, 179, 184]

Таким образом, комплексное исследование ШМ с изучением урогенитальных инфекций и ВПЧ, кольпоскопии, цитологии и онкобелков в качестве диагностических и прогностических маркеров ранних стадий онкогенеза может быть рекомендовано при диспансеризации пациенток с патологией ШМ. Однако кратность и последовательность проведения диагностических мероприятий до и после лечения, выбор видов хирургического лечения, с учетом патогенетических нарушений и выделения групп риска прогресса неопластического процесса, требует уточнений.

1.4. Современный взгляд на ведение пациенток с патологией шейки матки

Несомненным в современной литературе признается недопустимость агрессивного ведения пациенток с эктопией, поскольку эктопия является гистофизиологической нормой. Однако эктопия, осложненная воспалительными процессами, заслуживает особого внимания специалистов. При воспалительных заболеваниях ШМ - лечение этиотропное. Когда консервативное лечение неэффективно и течение цервицита приобретает стойкий рецидивирующий характер, показана деструкция аномального эпителия. Много споров о тактике ведения пациенток с кольпоскопическим диагнозом: «Нормальная зона трансформации с множественными ретенционными кистами». Приверженцы удаления кист считают их резервуаром инфекции, деформирующими ШМ, нарушающими ее кровоснабжение, кроме того, есть мнение относительно диспластических

процессов в эпителии, выстилающем кисту. Но есть и сторонники наблюдательной тактики [76].

По данным С.Ю. Терещенко [110], эффективна методика радиопунктуры ретенционных кист под контролем УЗИ с опорожнением слизисто-коллоидной массы, далее криодеструкция с последующей радиоэксцизией, при наличии незахваченных зон повторное проведение криодеструкции.

В отношении лейкоплакии (кератоза) ШМ, при отсутствии базальноклеточной гиперактивности и атипии в гистологическом заключении, зарубежные авторы допускают наблюдение. В России лейкоплакию обычно подвергают деструкции или иссечению. В случае рецидива лейкоплакии в прежнем объеме предлагается наблюдение. При рубцовой деформации ШМ и (или) сочетании лейкоплакии с выраженной деформацией и гипертрофией ШМ показаны: ножевая или лазерная конизация, конусовидная или клиновидная ампутация шейки, реконструктивно-пластические операции с восстановлением архитектоники цервикального канала [36]. Ю.Д. Ландеховский и др. предлагают проведение пластической операции по В.И. Ельцову-Стрелкову [74, 78]. При полипах ШМ традиционным подходом остается удаление полипа и отдельное диагностическое выскабливание. Однако принимая во внимание влияние на возникновение полипов воспаления, гормональных факторов, возможно и консервативное их ведение под контролем цитологии. Возможны варианты удаления полипов без выскабливания, если база полипа визуализируется полностью и близко к зеву. При отсутствии сомнений в диагнозе и мелких очагах асимптомного эктоцервикального эндометриоза возможно наблюдение с цитологическим контролем. Коагуляцию очагов эндометриоза рекомендуют на фоне приема гормональных контрацептивов [88].

В России в настоящее время не создана организованная государственная система с активным контролем женщин и четкие рекомендации по ведению пациенток с патологией ШМ отсутствуют. Так противоречивой остается

тактика при CIN I, ведь известно, что уровень спонтанной регрессии достигает 57%, прогрессии 11%, а инвазии 1% [53]. В то же время показано, что материал, полученный путем прицельной биопсии, предоставляет гистологу ограниченный цервикальный образец, и остается существенным риск пропустить CIN II, CIN III [69, 146].

По данным Г.Н. Минкиной [74], в прицельном биоптате у пациенток с CIN I, которым в дальнейшем была выполнена электрохирургическая эксцизия, в 23-55% случаев были диагностированы CIN II, CIN III. По данным J.T. Сох и др. [160], риск обнаружить CIN II, CIN III через два года после первичной кольпоскопии у пациенток с гистологически подтвержденной CIN I и пациенток с отрицательной в отношении CIN биопсией составляет 12% и 13% соответственно. Методы, которые позволяли бы прогнозировать варианты течения CIN, в настоящее время отсутствуют. Принимая во внимание выше изложенное, предлагается два варианта ведения CIN I: тактика по принципу «увидел-лечи» и наблюдение [81].

Лечение с использованием аблативной методики возможно при удовлетворительной кольпоскопии (ЗТ I или II). В современных рекомендациях проведение эксцизии или диагностической (круговая, коническая) биопсии показаны при неудовлетворительной кольпоскопии (ЗТ III), при рецидиве CIN, при поражении в эндоцервикальном образце [109, 139, 153, 155, 164]. В ряде работ предложено наблюдение без лечения при CIN I с цитологическим контролем через 6 и 12 месяцев и ВПЧ-тестом через 12 месяцев или с повторным цитологическим исследованием и кольпоскопией через 12 месяцев. При позитивном Pap- или ВПЧ-тесте ряд ученых рекомендует проведение повторного кольпоскопического исследования [74, 81, 158]. При этом наблюдательная тактика не рекомендуется при большой площади поражения или отсутствии возможности регулярного наблюдения, а также в возрасте старше 35 лет [76].

При гистологически подтвержденной HSIL применяют эксцизию или деструкцию, при этом наблюдение под контролем цитологии допустимо только у очень молодых пациенток при небольшой площади поражения с удовлетворительной кольпоскопией и беременных женщин.

В Европе базисной формой для мониторинга кольпоскопистов являются Европейские стандарты ведения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, принятые в 2007 г. Европейской федерацией по кольпоскопии и патологии нижнего отдела генитального тракта. Данный консенсус разрабатывался и утверждался на большом числе доказательных исследований и рекомендован для рутинной практики кольпоскопистов [88, 156]. Эксцизия признана Европейскими стандартами предпочтительной тактикой в связи с возможностью лучшей оценки гистологического материала. Аблационные методики приемлемы при соблюдении следующих условий:

- вся зона трансформации визуализируется;
- нет данных за железистую патологию;
- нет подозрений на инвазивный процесс;
- нет расхождений между гистологией и цитологией.

Химическая коагуляция не значится в Европейских стандартах и характеризуется в литературе как поверхностная и малоэффективная. Однако М.Н. Костава, Е.Г. Назаренко [78, 61] сообщают об эффективном лечении препаратом «Солковагин» фоновых заболеваний ШМ, эффективность методики 80-90%. Криодеструкция может быть использована только при лечении LSIL. Внедрение криодеструкции отмечено в 80-х годах XX века. Многие авторы подчеркивают как недостатки метода холодовой деструкции: отсутствие материала для гистологического исследования, замедленную регенерацию тканей, рецидивы [88]. А.Н. Стрижаков и др. [109] указывают на осложнения криодеструкции в виде обширного отека ШМ и влагиалища с последующим формированием склерообразования. Мнения в отношении рубцовой деформации после криодеструкции диаметрально противоположны, так, по

данным С.И. Роговской [88], М.М. Дамирова [25], отсутствие рубцов отнесено к достоинствам криолечения, в то же время о глубоком повреждении тканей с образованием рубцовой деформации и последствиях в виде стеноза, атрезии цервикального канала и последующей дистонии ШМ в родах сообщают В.И. Кулаков и др. [72]. Необходимо отметить, что по результатам других исследований эффективность применения углекислого газа, закиси азота, жидкого азота в условиях поступления или отсутствия тепла при оттаивании, одного или нескольких циклов замораживания различна [25, 28, 96, 154].

Наиболее популярные методики радикальной терапии аблацию и эксцизию осуществляют с помощью физиохирургических методов, которые претерпели значительные изменения в последние годы [151, 152, 168, 180]. Широко используемая ранее диаэлектрокоагуляция (ДЭК) признается сегодня как малоэффективная и травматичная методика. При ДЭК происходит глубокая травматизация подлежащих здоровых тканей в результате различной глубины коагуляции при заданной силе тока. А в ряде случаев достигается только косметический эффект, когда более выраженные патологические процессы в глубоких слоях ШМ остаются неизлеченными. После ДЭК возможны: развитие стеноза и заращение цервикального канала, эктоцервикальный эндометриоз, смещение зоны стыка в цервикальный канал и прогрессирование процесса. После ДЭК отмечено длительное течение репаративного процесса и частое рецидивирование – 55%. Диатермоэлектроэксцизия (ДЭЭ) заключается в электрохирургическом конусовидном иссечении патологически измененного участка ШМ. При ДЭЭ традиционно используется высокочастотный ток, который вызывает термическое расплавление тканей, повреждение которых может быть сопоставимо с ожогом III степени. Генерация тепла происходит внутри самой коагулируемой ткани. Среди возможных осложнений ДЭЭ: стенозы и стриктуры, формирующие рубцовые деформации, длительная репарация, нарушение репродуктивной функции, имплантационный эндометриоз, рецидивирование до 55% [96, 147]. В отношении нарушения

репродуктивной функции после проведения электрохирургических методов лечения данные литературы разнятся, так, И.Б. Манухин и др. [130] сообщают об отсутствии негативного влияния адекватно выполненной петлевой эксцизии на исход последующих беременностей и родов. Ортофт и др. [134] в своем исследовании показали, что однократная конизация (при петлевой эксцизии, конизации скальпелем и электроножом) увеличивает риск преждевременных родов в 4,9 раза, что вероятно увеличивает и риск перинатальной смертности в 2,8 раза, а повторная конизация в 10 раз увеличивает риск преждевременных родов. Другие авторы не выявили значимого влияния на фертильность, число преждевременных родов и рождение маловесных детей после цервикальной конизации, указывая на значение величины конуса [143, 150, 193].

Современные лазеры: CO₂, неодимовый, гольмиевый, аргоновый, широко применяют для абляции и конизации ШМ. Высокая интенсивность лазерного излучения позволяет в малом объеме сконцентрировать значительную энергию, что провоцирует быстрое испарение ткани. Под контролем кольпоскопии избирательно коагулируется, испаряется и режется биологическая ткань. Лечение лазером более эффективно по сравнению с электрохирургией и менее болезненно. Послеоперационные побочные эффекты также менее выражены, включая рубцевание. К отрицательным моментам относят: отсутствие материала для гистологического исследования, необходимость в хорошо обученном персонале, риск заражения носоглотки и глаз врача при выделении ДНК ВПЧ с дымом (как и при электрохирургии) [29, 61, 78, 125]. По данным Н.Ю. Мелеховой и др. [58], Н.В. Кореевой и др. [48], доказана эффективность проведения лазеровапоризации в сочетании с иммунокорригирующим препаратом суперлимф.

В последние годы появилось много работ, посвященных радиоволновому лечению [9, 49, 63, 69, 99, 105, 126]. Механизм радиоволновых методов основан на эффекте преобразования электрического тока в радиоволны. Деструкция достигается за счет тепла, выделяемого при испарении тканей, проникновения в них

высокочастотных радиоволн, исходящих из электрода. За счет этого клетки на пути волн испаряются, не повреждая подлежащую ткань. При радиоволновом воздействии не происходит нагревание самого электрода, так как высокочастотная энергия сосредоточена на кончике электрода. К преимуществам метода относят: минимальный отек тканей, сокращающий фазу экссудации, практическое отсутствие боли во время операции и в послеоперационном периоде, стерилизующий эффект излучаемых радиоволн, что востребовано при лечении стойкого эндоцервицита, хорошую репарацию и косметический эффект.

Учитывая цель нашего исследования, представляет интерес воздействие различных физиохирургических методов на ткань ШМ в условиях хронического цервицита. В многочисленных работах показано, что хронические цервициты сопутствуют фоновой патологии ШМ в большинстве случаев и являются основой малигнизации. Н.И. Кондриков [47] характеризует течение тяжелого хронического цервицита с преходящими изменениями в виде гиперкератоза, акантоза, полиморфизма клеток, снижением или отсутствием гликогена в клетках. По мнению автора, характерными признаками для хронического цервицита является инфильтрация подэпителиальной ткани лимфоцитами и плазмócитами, полнокровие сосудов. Наблюдаются процессы пролиферации и гиперплазии клеток, плоскоклеточная метаплазия, митозы, наряду с дистрофическими изменениями в эпителии ШМ. При хроническом эндоцервиците утолщаются складки слизистой оболочки цервикального канала, отмечается их отечность с лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией с примесью плазмócитов и лейкоцитов. Наблюдается усиление секреции слизи, с содержащимися в ней дистрофически измененными клетками эпителия и воспалительного инфильтрата. По мнению других исследователей, у пациенток с хроническим экзоцервицитом наблюдается ускорение клеточного обновления с замедлением клеточной дифференцировки, снижение апоптоза эпителиоцитов, наряду с нарастанием атипических изменений в многослойном

плоском эпителии. В покровном эпителии снижается герметизация на фоне нарушения межклеточных контактов [66, 92].

При проведении сравнительного анализа процессов заживления хирургических ран при использовании различных видов радиочастотных режущих устройств и металлического скальпеля, проведенным В.А. Ступиным и др. [108], установлено, что в ранах, нанесенных хирургическим скальпелем и радионожом рабочей частотой 2,2 (Radiosurg 2200), 2,64 МГц (Фотек Е80), формирование рубца шло путем субституции (неполная репарация), а в ранах, нанесенных радионожом рабочей частотой 3,8-4,0 МГц (Сургитрон) – путем реституции (полная репарация) без образования рубцов. Выявлено, что уменьшение рабочей частоты прибора вызывает увеличение степени деформации тканей [108].

Большое количество публикаций эффективности хирургического лечения патологии шейки матки посвящено исследованию зон коагуляционного некроза [63, 69, 99]. Представляет интерес исследование по измерению средних зон повреждения ткани при радиохирургии, ультразвуковом и лазерном воздействии. Показано, что радиоволна вызывает морфологические нарушения, размеры которых в несколько раз меньше, чем после использования ультразвука и лазера [29]. В условиях воздействия на ткань ШМ с изменениями эпителия, соответствующими хроническому цервициту, вышеуказанные преимущества (минимальные морфологические изменения окружающих клеточных структур, сокращенная фаза эксудации, стерилизующий эффект, полная репарация без формирования грубого рубца) применение радионюжа рабочей мощностью 3,8-4,0 МГц (Сургитрон) представляется аргументированным. По данным Н.А. Самойловой [99], «Необходимо применять радиоволновой метод хирургии при заборе гистологического материала, так как биоптат, полученный радиопетлей, благодаря минимальной толщине (260 ± 27 мкм) термического некроза, позволяет получить практически

неповрежденную ткань ШМ, что сохраняет информативность гистологического исследования удаленного материала».

О.А. Шпакова [126] предлагает опыт эффективного использования перед радиохирургическим вмешательством физиологического озонированного раствора хлорида натрия, а в послеоперационном периоде с целью улучшения репаративных процессов озонированного растительного оливкового масла.

Однако не все авторы разделяют позитивизм в отношении радиоволнового метода. По мнению М.М. Дамирова [25], «клиническая практика свидетельствует о различных нарушениях структуры подвергнутых радиоволновому воздействию тканей». Автор приводит примеры кольпофотографий многочисленных телеангиэктазий, обширных йоднегативных участков на экзоцервиксе после радиохирургического лечения.

Согласно данным Кокрановской библиотеки, при оценке эффективности и безопасности применения альтернативных хирургических вмешательств у женщин с CIN (ножевое иссечение, криотерапия, лазер, LLETZ (large loop excision of transformation zone – петлевая электроэксцизия)), методика LLETZ обеспечила надежные образцы для гистологии и наименьшую заболеваемость, хотя не выявлено лучшего из изучаемых методов в отношении случаев неэффективности лечения или осложнений [182].

Разновидностью монополярной высокочастотной хирургии является метод АПК. При АПК энергия тока высокой частоты передается на ткань бесконтактно при помощи ионизированного газа аргона, когда между рабочим концом электрода и телом пациента образуется факел аргоновой плазмы. Равномерная коагуляция всей зоны воздействия достигается тем, что при АПК происходит высушивание тканей с возрастанием их электрического сопротивления, при этом струя аргоновой плазмы автоматически отклоняется на еще необработанные ткани, имеющие меньшее сопротивление, метод позволяет контролировать глубину абляции. В зависимости от выбранного режима и времени воздействия на ткань глубина составляет от 0,5 до 3мм.

(Согласно Европейским стандартам качества лечения CIN, при поражении экзоцервикса необходимо удалять ткань на глубину 6 мм, что исключает использование метода при CIN). Отсутствие непосредственного контакта электрода с тканью исключает налипание ткани на электрод и его микробную контаминацию. Процесс заживления после АПК происходит в короткие сроки и характеризуется отсутствием грубых рубцов, что позволяет использовать метод у нерожавших женщин. АПК позволяет проводить быстрый и надежный гемостаз при капиллярных кровотечениях различного характера и генеза, что немаловажно при радикальной терапии заболеваний ШМ. При АПК не происходит карбонизации тканей, отсутствует необходимость в эвакуаторе дыма, сохраняется четкая визуализация операционного поля [68, 74]. По данным А.О. Оламовой [69], метод АПК успешно применяли при доброкачественных изменениях ШМ типа лейкоплакии, клинически выраженного хронического цервицита, остроконечных кондиломах.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – еще один современный метод лечения заболеваний ШМ, основанный на локальной активации светом, накопленного в патологической ткани сенсibilизатора, что в присутствии кислорода приводит к фотохимической реакции, разрушающей пораженные клетки. Избирательное фотоповреждение патологических клеток – суть ФДТ, которая достигается разностью концентрации фотосенсibilизатора в патологической и здоровой ткани и локальностью подведения света. Метод обладает дополнительным антимикробным эффектом. После ФДТ сокращаются сроки репарации, не образуется рубцовая ткань, сохраняется анатомическая целостность ШМ и архитектура цервикального канала. К недостаткам метода следует отнести трудоемкость, охранный режим от солнечной инсоляции помещения до и после процедуры, отсутствие четких методических стандартов в отношении физических параметров воздействия. Продолжают изучаться модификации фотосенсibilизаторов и эффективность метода в целом [88, 115].

С точки зрения выбора метода физиохирургического воздействия представляет практический интерес исследование А.С. Календжян [37] об особенностях биоценоза влагалища после различных методов деструкции ШМ. Показано, что «самая благоприятная динамика наблюдается при использовании радиоволнового метода, когда стабильно сохраняется максимальная доля лиц с нормоценозом (85,7% через месяц), рН колеблется в пределах 4,1 - 4,8, бактериальный вагиноз выявляется не более чем у 12,7% женщин, вагинит - у 1,6%, в то время как после криодеструкции и диатермодеструкции на фоне повышения рН влагалища до 4,8 - 5,7 отмечается бактериальный вагиноз у 15,9 - 16,8% пациенток, вагинит - у 8,8%. Схожесть влияния методов криодеструкции и ДЭК на биоценоз влагалища реализуются через идентичные изменения рН влагалищной среды».

В свете новых знаний о ВПЧ, патогенезе РШМ, факторах риска агрессивная прежде тактика в отношении всех поражений ШМ претерпела значительные изменения. В отличие от зарубежных коллег, действия которых четко прописаны в руководствах по ведению женщин с патологией ШМ, отечественные врачи вынуждены действовать более индивидуализировано. Международные подходы основаны на результатах организованных скрининговых программ. Вся последовательность действий врача основана на данных Пап-теста. По показаниям и только на определенном этапе скрининга проводится кольпоскопия, а далее по результатам кольпоскопии и цитологии могут быть проведены: контрольный Пап-тест, ВПЧ-тест, биопсия с последующей деструкцией, эксцизией или конизацией [88].

Тактика в отношении предраковых процессов четко прописана в Европейских стандартах ведения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, принятых в 2007 году, в отличие от тактики в отношении доброкачественных поражений ШМ, которая требует индивидуального подхода и остается противоречивой в отношении некоторых заболеваний [70, 94]. В приказе МЗ России № 572н от 12.11.2012г «Об утверждении порядка оказания

медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» лишь перечисляются методы физиохирургического воздействия без уточнения частоты их использования при конкретном заболевании.

В последние годы активно развиваются и внедряются в клиническую практику современные диагностические и лечебные методики (в том числе молекулярная диагностика, использование различных видов физической энергии). Происходит интенсивное развитие хирургических технологий быстрого, щадящего и бескровного рассечения тканей при выполнении оперативных вмешательств [108]. Совершенствуются методы радикального воздействия при лечении хронических цервицитов, обеспечивающие разрушение патологического очага в пределах здоровых тканей, с минимальным рубцеванием, сохранением архитектоники ШМ, репродуктивного потенциала пациенток детородного возраста. Несмотря на разнообразие применяемых для лечения заболеваний ШМ физиохирургических методик, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки, «идеальная» энергия не найдена [74]. Проблема индивидуального подхода к лечению данной группы пациентов остается. Принимая во внимание потенциальный риск перехода доброкачественных заболеваний, особенно ассоциированных с высокоонкогенными типами ВПЧ, в предрак и РШМ, актуальна проблема разработки алгоритма, предусматривающего выделение группы высокого риска по цервикальной малигнизации, индивидуальный подход к ведению пациенток с заболеваниями ШМ. Эти факторы побудили нас провести настоящее исследование.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток

Работа выполнена в 2009 – 2013 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет» (заведующий кафедрой – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Лариса Дмитриевна Белоцерковцева), БУ «Пыть-Яхская окружная клиническая больница».

Нами проведен анализ результатов обследования и лечения 512 пациенток с заболеваниями ШМ, которым проводилось лечение с использованием различных физиохирургических методов.

Для решения поставленных нами задач исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проведен сплошной когортный ретроспективный анализ 373 медицинских карт амбулаторного больного (форма №025-у). Пациентки с заболеваниями ШМ были пролечены в период с января 2005 по октябрь 2009 года. Были отобраны 373 пациентки с заболеваниями ШМ, которые в соответствии с используемым методом лечения разделены на четыре группы:

- I группа (n=151) – электрохирургическое лечение;
- II группа (n=147) – радиоволновое лечение;
- III группа (n=50) – лазеровапоризация;
- IV группа (n=25) – криодеструкция.

Критериями включения в ретроспективное исследование были репродуктивный возраст, наличие доброкачественных или предраковых заболеваний ШМ. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 15 и старше 49 лет, наличие злокачественного заболевания по результату гистологического заключения.

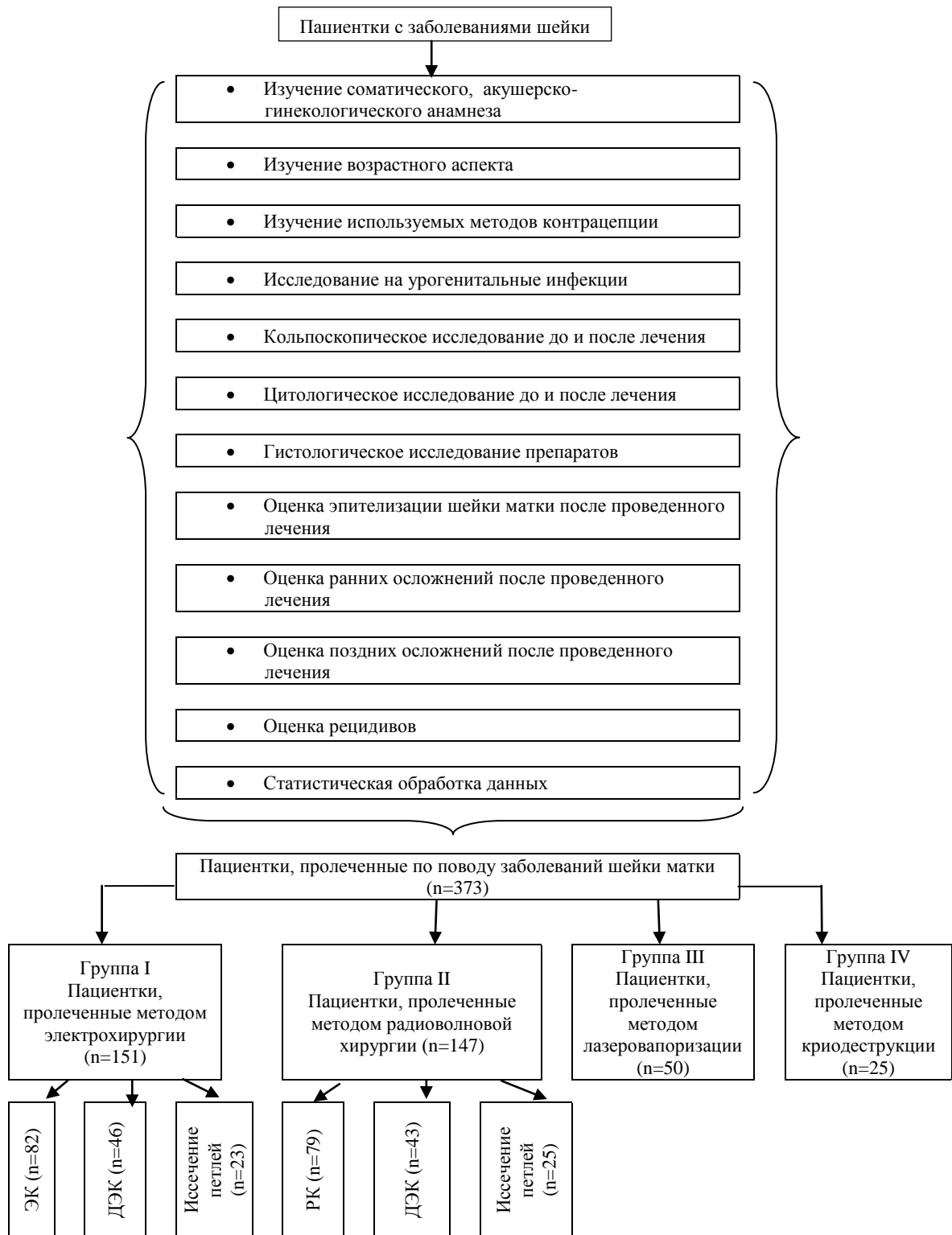


Рис. 1. Дизайн ретроспективного исследования

II этап настоящего исследования выполнен в виде проспективного рандомизированного исследования 139 больных с гистологически

подтвержденной доброкачественной и предраковой цервикальной патологией, пролеченных методами АПК и РК.

В соответствии с примененным методом лечения, наличием или отсутствием ВПЧ из числа этих пациенток было сформировано пять групп:

IA (n=34) – пациентки с доброкачественными заболеваниями ШМ с отрицательным ВПЧ-статусом, которым проведена АПК (АПК, ВПЧ-);

IB (n=18) – пациентки с доброкачественными заболеваниями ШМ с положительным ВПЧ-статусом, которым проведена АПК (АПК, ВПЧ+);

IIA (n=37) – пациентки с доброкачественными заболеваниями ШМ с отрицательным ВПЧ-статусом, которым проведена РК (РК, ВПЧ-);

IIB (n=20) – пациентки с доброкачественными заболеваниями ШМ с положительным ВПЧ-статусом, которым проведена РК (РК, ВПЧ+);

III (n=30) – пациентки с цервикальной неоплазией с положительным ВПЧ-статусом, которым проведена РК (РК, CIN, ВПЧ+).

Критерии включения в проспективное исследование: репродуктивный возраст, наличие доброкачественных или предраковых заболеваний ШМ. Критерии исключения из проспективного исследования: беременность и лактация у пациенток, острые воспалительные заболевания женской половой сферы, онкопатология ШМ, отсутствие добровольного информированного согласия пациентки на обследование и лечение. Показанием для проведения АПК являлись гистологически подтвержденные доброкачественные заболевания ШМ (лейкоплакия, хронический цервицит, в т.ч. ВПЧ-ассоциированный с аномальной зоной трансформации I и II типа) при неэффективности других методов лечения. Показанием для проведения РК считались лейкоплакия, хронический цервицит, в т.ч. ВПЧ-ассоциированный с аномальной зоной трансформации III типа при неэффективности других методов лечения, CIN II-III. Дизайн проспективного исследования представлен на рис. 2.

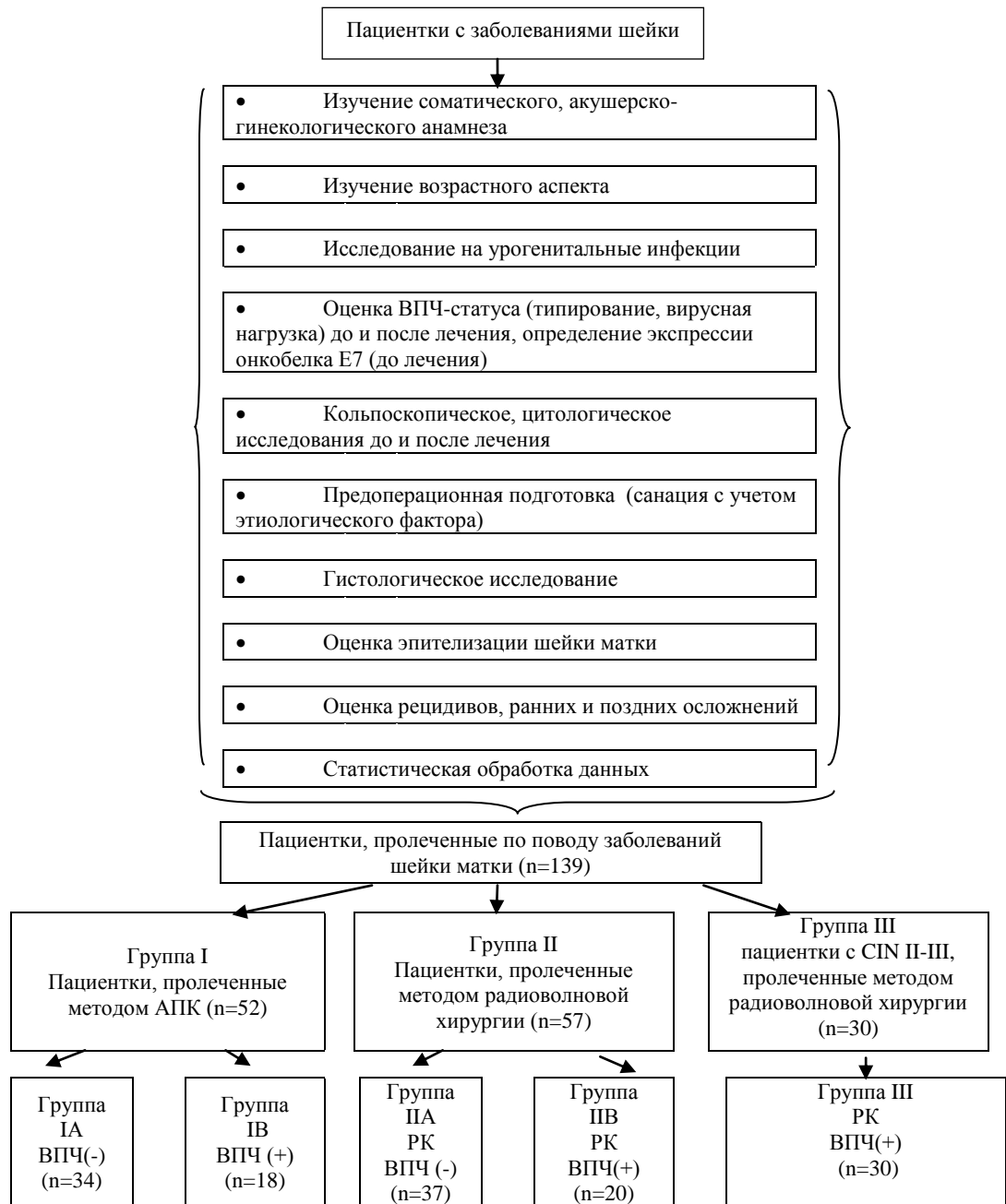


Рис. 2. Дизайн проспективного исследования

Клиническая часть состояла из подробного изучения анамнеза, объективного исследования, оценки данных лабораторных анализов, а также клинико-лабораторное обследование в динамике. На каждую пациентку заполняли специально разработанную карту, которая позволила осуществлять учет клинических данных, результатов обследования и лечения, формирование электронных таблиц, проведение статистической обработки.

2.2. Методы исследования

У всех пациенток проведен сбор жалоб и анамнеза, в ходе которого выясняли следующее:

- особенности менструальной функции;
- возраст сексуального дебюта;
- количество половых партнеров;
- соматический, репродуктивный анамнез;
- контрацепция;
- наличие гинекологических заболеваний;
- вредные привычки (курение);
- период проживания на Севере;
- социальное положение.

Далее проводился осмотр ШМ с помощью зеркал, обзорная и расширенная кольпоскопия, бимануальное гинекологическое исследование, по показаниям ректовагинальное. С соблюдением необходимых методик проводился забор материала для бактериоскопического, бактериологического, молекулярного, цитологического исследований. После этиотропного лечения воспалительных заболеваний проводили прицельную биопсию ШМ, в случае ЗТ III так называемую «круговую биопсию», соответствующую объему конизации ШМ и одновременно совмещающую диагностику и лечение. После гистологической верификации диагноза проводили деструкцию пораженных участков.

Бактериоскопическое исследование. Основной целью исследования являлась оценка микробиоценоза, выявление грамотрицательных диплококков, трихомонад, дрожжеподобных грибов, сопутствующих микроорганизмов, наличие или отсутствие воспалительного процесса.

Микроскопическое исследование включало не только идентификацию эпителия, микроорганизмов и других морфологических частиц, но также оценку их количества и соотношения.

Полученный из каждого очага инфекции клинический материал переносится параллельно на 2 чистых, сухих, обезжиренных предметных стекла – одно стекло предназначено для окрашивания по Граму, второе – с окраской метиленовым синим. Клинический материал (материал из уретры, влагалища и цервикального канала) не втирая, мягким движением распределяется по поверхности предметного стекла инструментом для получения материала.

После высушивания при комнатной температуре, избегая соприкосновения стекол при комнатной температуре, каждый образец отдельно фиксировали в 96% этиловом спирте и затем материал направляли в лабораторию.

В лаборатории проводили окраску препаратов двумя методами:

1. окраска 1% водным раствором метиленового синего;
2. окраска по методу Грама (при окраске по Граму, кроме морфологии бактерий, в зависимости от химической структуры клеточной стенки, возможно разделение их на 2 группы, грамположительные и грамотрицательные).

Препараты микроскопировали, начиная с малого увеличения (объектив x 10), затем использовали иммерсию (объектив x100 иммерсионный), окуляр x 10.

Врачом клинической лабораторной диагностики оценивалось наличие эпителия в препаратах, количество лейкоцитов, морфотип бактерий (лактобациллы, кокки, коккобациллы), наличие диплококков вне- и внутриклеточно расположенных.

Цитологические исследования. Забор материала проводили с использованием цитощетки (зонд «Юнона»), до гинекологического исследования. Материал получали с поверхности слизистой оболочки экзоцервикса, зоны стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителиев, эндоцервикса. Для получения материала из эндоцервикса цитощетку

вводили в цервикальный канал на глубину до двух сантиметров, проворачивая цитощетку 3 раза по часовой и 3 раза против часовой стрелки. Полученный материал равномерно распределяли на предметном стекле, фиксировали в 96% этиловом спирте, окрашивали гематоксилин-эозином. Для интерпретации результатов использовали ТСБ. Исследования выполнялись в клинко-диагностической лаборатории БУ «Пыть-Яхская городская больница» (руководитель - врач лабораторной диагностики первой квалификационной категории Михневич О.А.).

Бактериологическое исследование. Для забора материала использовался стерильный одноразовый инструментарий и специальные транспортировочные пробирки со средами с вмонтированным ватным тампоном, обеспечивающих сохранение жизнеспособности микроорганизмов до 72 часов.

Методика сбора проб из цервикального канала заключалась в следующем. После обнажения ШМ в зеркалах тщательно очищали шейку от секретов вагины и слизи с помощью ватного тампона, смоченного физиологическим раствором. После этого зонд-тампон транспортного коллектора со средой осторожно вводили в цервикальный канал на глубину 1,0-1,5 см, не касаясь стенок влагалища, вращая несколько раз вокруг оси. Захваченный по периметру цервикального канала материал переносили в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой и доставляли в бактериологическую лабораторию.

При подозрении на анаэробную инфекцию посев выполняли сразу после взятия материала путем помещения тампона в пробирку с тиогликолевым полужидким агаром.

Проводили исследования доставленного материала: идентификацию выделенных микроорганизмов, ориентировочную оценку количественного соотношения видов микроорганизмов, определение чувствительности

микроорганизмов к антибактериальным препаратам, выдачу результатов исследований на 3-4 сутки.

Определение микробного пейзажа урогенитального содержимого проводилось с выделением факультативно-аэробных стафилококков, микрококков, стрептококков, грибов, грамотрицательных энтеробактерий, грамотрицательных неферментирующих бактерий.

Для ориентировочной оценки количественного соотношения видов микроорганизмов использовали следующие критерии: I - очень скудный рост; II - скудный рост; III – умеренный рост; IV - обильный рост. I-II степени роста чаще свидетельствуют о загрязнении; III-IV степени роста чаще свидетельствуют об этиологической роли микроорганизмов.

Биохимическое типирование выделенных культур проводилось с помощью жидких и полужидких углеродсодержащих сред, и таких тест-систем, как «ДС-ДИФ-СТАФ-8», СТАФИтест16, ПБДЭ (пластина биохимическая, дифференцирующая энтеробактерии) и ЭНТЕРОтест 24.

В случаях большой бактериальной обсемененности, а также при рецидивах заболевания и длительной резистентности к проводимому лечению проводили определение чувствительности антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом по методическим указаниям МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов проводила бактериологическая лаборатория ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Нефтеюганске, Нефтеюганском районе и в городе Пыть-Яхе».

Обнаружение папилломавирусной инфекции выполняли с помощью комплекта реагентов HPV квант-21 выявляли, типировали и количественно определяли ДНК вируса папилломы человека низкого (HPV 6, 11, 44) и высокого (HPV16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) канцерогенного риска. Клинически значимая концентрация вируса составляла

не менее 10^3 копий ДНК HPV на образец. При относительном типе анализа результатов ПЦР по умолчанию использовалось программное ограничение полученных значений концентрации вируса, если они не попадали в клинически значимый диапазон (для образцов с меньшей концентрацией программа фиксировала отрицательный результат). Регистрация и учет результатов ПЦР проводились автоматически программным обеспечением для амплификаторов детектирующих. Исследование проводилось в лаборатории оздоровительного центра «Вирус» (руководитель - врач лабораторной диагностики первой квалификационной категории Филиппова С.В.).

Для определения экспрессии онкобелка E7 использовали иммуноферментной тест-системы ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (г. Москва) проводили количественное измерение онкобелка E7 в цервикальных пробах. Титрованный очищенный рекомбинантный белок E7 16/18 типов являлся стандартом. Измеряли оптическую плотность (ОП) при 2-х длинах волн 450 нм и 620-680 нм. Выводили спектрофотометр на нулевой уровень по воздуху. ОП определяли для каждой постановки. При оптической плотности большей или равной $OP_{крит}$ результат считали положительным и отрицательным, если соответствующая ему оптическая плотность была меньше $OP_{крит}$. Забор материала из цервикального канала проводили после удаления слизи мягким урогинекологическим зондом. Зонд помещали в пробирку, содержащую 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида, хорошо промывали. После удаления зонда, закрывали пробирку и замораживали до минус 20 градусов. Перед проведением анализа содержимое с образцами размораживали и центрифугировали при 10-12 тыс. оборотов в минуту.

Кольпоскопия выполнялась до двуручного гинекологического исследования и забора мазков на цитологическое исследование, после удаления материала с поверхности эктоцервикса. Использовали кольпоскоп «OCS-K OLYMPUS» с увеличением 5,6х-11,2х. Кольпоскоп устанавливали на расстоянии 20-25 см от исследуемой поверхности, используя 5,6х-11,2х кратное

увеличение, осматривали влагалищную порцию ШМ. При обзорной кольпоскопии оценивались форма и размеры ШМ, наружного зева, эпителиальный покров эктоцервикса, видимой части цервикального канала, зона стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителиев, сосудистый рисунок. Изучая особенности эпителия и сосудов, применяли зеленый фильтр. Расширенная кольпоскопия проводилась с эпителиальными и сосудистыми тестами. Оценивали эпителиальный покров и сосуды после обработки 3% раствором уксусной кислоты, скорость и интенсивность белого окрашивания атипического эпителия. Обращали особое внимание на сокращение субэпителиальных сосудов, поскольку стенки сосудов при неоангиогенезе не имеют мышечной стенки и не способны сокращаться. Проводили пробу Шиллера, обрабатывая влагалищную часть ШМ 3% раствором Люголя. Зрелый многослойный плоский эпителий, насыщенный гликогеном, равномерно окрашивался в темно-коричневый цвет. Различные оттенки коричневого присутствовали в нормальной зоне трансформации и зависели от зрелости эпителиальных клеток в участке метаплазии. В атипическом эпителии нарушено гликогенообразование, что проявляется положительной пробой Шиллера или наличием неокрашенных участков эпителия. Кольпоскопическое исследование завершали осмотром влагалища при постепенном удалении зеркала. Результаты кольпоскопии заносили в протокол кольпоскопического исследования (автор протокола С.И. Роговская).

Гистологическое исследование. Весь материал, полученный в результате биопсии, маркировался и направлялся в патоморфологическую лабораторию в фиксированном виде (для фиксации использовался 10% р-р формалина), где исследовался полностью. Из каждого материала вырезались гистообъекты, которые проводили по комбинированной батарее (спирт+хлороформ) и заливали в заливочную среду HISTOMIX. Далее на роторном микротоме MICROMHM 335E изготавливались срезы ткани толщиной 5 мкм, которые окрашивались гематоксилин-эозином и заключались в среду БиоМаунт.

Исследования выполнялись в патологоанатомическом отделении БУ ХМАО-Югры «Пыть-Яхская городская больница» (руководитель - врач высшей квалификационной категории Ильясова С.А.).

Электрохирургическое лечение проводили с использованием аппарата «Sabre 2400» фирмы ConMed. Технические характеристики аппарата: выходная мощность 700 Вт макс., 50/60 Гц, рабочая частота (основная) в режиме простого и смешанного монополярного разреза 416,7 кГц \pm 0,01%, при коагуляции 520 кГц \pm 10% без загрузки, частота повторения импульсов при смешанном разрезе 20 кГц \pm 0,01%, при коагуляции 25 кГц \pm 0,01%.

Лечение радиоволновым методом проводили с использованием аппарата «Сургитрон» фирмы Ellman International. Технические характеристики аппарата: напряжение 220 V \pm 5%, выходная мощность 45 Вт \pm 5%, выходная частота 3,5 МГц – 4,0 МГц. Аппарат имеет четыре режима работы.

Использовали электроды для конизации G1, G1/4, для биопсии, коагуляции W1-3, 34 в режиме «резка/ коагуляция» мощностью 3,5 МГц – 4,0 МГц).

При возникновении кровотечения из удаленной зоны проводили коагуляцию кровоточащих сосудов шариковыми электродами TD10B, TD11B в режиме «коагуляция» (мощность 3,5 МГц – 4,0 МГц). Для защиты медицинского персонала, улучшения обзора операционного поля использовали прибор для эвакуации (фильтрации) дыма и газов Surg-e-Vac. Наружный фильтр эвакуатора улавливает частицы и микроорганизмы, многослойный фильтр на основе активированного угля устраняет дым и запах. Известно, что при резании ткани в отработанном дыме могут присутствовать вирусные частицы ВПЧ.

Для **лазерной вапоризации** ШМ использовался аппарат «Charplant C30». Технические характеристики аппарата: углекислый газ лазер, длина волны 10,6 мкм, инфракрасный, режим структуры TEM₀₀ (M₂<1,3), CW мощность от 0,05

до 60 Вт, UltraPulse средней мощности от 1 до 60 Вт, длительность импульса 0,01мс до 5мс.

Криодеструкция проводилась с использованием аппарата «Erbokryo 12». Технические характеристики аппарата: газ – закись азота (N₂O), подача газа под давлением от 45 до 60 бар, t охлаждения наконечника зонда – 89°С, самостоятельное оттаивание. Проводили одноцикловую криодеструкцию.

Аргонплазменная коагуляция проводилась с использованием аппарата VIO-300S (ERBE). Технические характеристики аппарата: немодулированное синусоидальное переменное напряжение, номинальная частота 350 кГц ±10%, максимальная выходная мощность при расчетном сопротивлении нагрузки 120-300 Вт ±20%, стандартная настройка для APC с поддержкой поджига, гарантирующей надежность «зажигания плазмы», уровень термического эффекта задается настройкой мощности (38 – 40 Вт).

В ретроспективном и проспективном исследованиях перед забором биопсии, физиохирургическим лечением проводилась санация с учетом этиологического фактора, контролем излеченности. При ВПЧ-инфекции назначали инозин пронабекс по 1г 3 раза в день 28 дней, интерферонотерапию местно.

Статистическая обработка материала. Результаты исследования обработаны с применением программ статистического анализа Microsoft Excel 2007 и пакета программ Statistica 6,0. Сравнение проводили на основании выборочных средних значений (M), медиан (Me) 25-й и 75-й процентиля (верхний и нижний квартиль). Статистический анализ для независимых групп проводился с помощью параметрического (Стьюдента) и непараметрического U-критерия Манн-Уитни (U), Краскела-Уоллиса, также достоверность различий между процентными долями двух выборок оценивалась по значению критерия углового распределения Фишера (φ). Анализ корреляционных связей переменных проводили по методу Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали меньше или равным (0,05).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты лечения пациенток с доброкачественной патологией шейки матки с использованием электрохирургии, радиохирургии, лазеровапоризации, криодеструкции (ретроспективное исследование)

При проведении ретроспективного исследования оценивалась эффективность лечения заболеваний ШМ с использованием различных физиохирургических методик.

Ретроспективное исследование проведено у 373 пациенток. В зависимости от метода лечения из числа 373 пациенток было выделено четыре группы: I группа – пациентки, пролеченные методом электрохирургии (151 женщина); II группа – пациентки, пролеченные методом радиоволновой хирургии (147 женщин); III группа – пациентки, пролеченные методом лазерной вапоризации (50 женщин); IV группа – пациентки, пролеченные методом криодеструкции (25 женщин).

Возрастная характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Возрастная характеристика женщин исследуемых групп

Группы	I группа (n=151)	II группа (n=147)	III группа (n=50)	IV группа (n=25)	Всего (n=373)
Средний возраст	31,7±8,7	31,9±10,2	28,9±7,6	24,5±4,2	29,2±7,7
Me	29,0	30,0	27,5	24,0	28,0
Q(25-75%)	(25,0-38,0)	(25,0-40,0)	(23,0-33,0)	(22,0-26,0)	(22,0-40,0)
Примечание: между группами нет статистической значимости (p>0,05)					

Все пациентки в группах исследования были женщинами репродуктивного возраста (p>0,05).

Среди женщин I, II, III групп 18 (11,9%), 17 (11,6%) и 5 (10,0%) пациенток соответственно, были пролечены ранее методами электрохирургии (ДЭЭ, ДЭК), криотерапии, химической коагуляции. Женщинам из IV группы лечение проводилось впервые (p>0,05).

Пациентки всех 4-х групп проживали в местности, приравненной к районам Крайнего Севера, свыше 5 лет: I группа- 136 (90,1%), II группа- 135 (91,8%), III группа- 44 (88,0%), IV группа- 23 (92,0%) ($p>0,05$).

Репродуктивный анамнез и методы контрацепции являются важной составляющей сексуального поведения пациенток. Имели от 1-4 родов в анамнезе 97,7% пациенток, группы сопоставимы ($p>0,05$). Число женщин с медицинскими (50,9%, 51,0%, 52,0%, 48,0%) и самопроизвольными (13,9%, 13,6%, 10,0%, 8,0%) абортми в анамнезе в группах не имело статистически значимых различий ($p>0,05$). Во всех группах встречались пациентки, не использующие контрацепцию (4,6%, 4,1%, 4,0%, 8,0%), без статистически значимых различий показателей ($p>0,05$). Не отмечено значимых различий между группами при использовании ритм-метода (7,9%, 10,2%, 8,0%, 4,0%), оральной (17,2%, 15,6%, 20,0%, 20,0%), химической (6,6%, 8,2%, 4,0%, 8,0%) контрацепции ($p>0,05$). В группах наблюдения прием оральных контрацептивов не превышал 5 лет и не имел статистических отличий от других групп исследования ($p>0,05$). Внутриматочную контрацепцию наиболее часто использовали пациентки III группы (40,0%), в I, II, IV группах - 11,3%, 10,9%, 8,0% соответственно ($p^{3-1,2,4}<0,05$). Около половины женщин I, II, IV групп указывали на использование презерватива (52,3%, 51,0%, 52,0%), в отличие от III группы, где данным методом предохранялась только четверть пациенток 24,0% ($p^{3-1,2,4}<0,05$). Необходимо отметить, что презерватив уменьшает риск развития РШМ и экзофитных кондилом [53].

Распространенность экстрагенитальных заболеваний соответствовала 38,4%, 40,8%, 34,0%, 28,0% и не имела статистических отличий внутри групп исследования (табл. 2).

В I и II группах преобладали заболевания органов дыхания 9,9% и 11,6% со статистическими отличиями показателей с 3-й группой исследования ($p^{1,2-3}<0,05$).

Таблица 2

Особенности соматического анамнеза у пациенток исследуемых групп (абс., %)

Группы	I группа (n=151)	II группа (n=147)	III группа (n=50)	IV группа (n=25)
Общая соматическая заболеваемость	58(38,4%)	60(40,8%)	17(34,0%)	7(28,0%)
Заболевания органов пищеварения	18(11,9%)	14(9,5%)	3(6,0%)	2(8,0%)
Заболевания органов дыхания	15(9,9%)* ³	17(11,6%)* ³	1(2,0%)	1(4,0%)
Заболевания мочевыделительной системы	16(10,6%)	21(14,3%)	4(8,0%)	3(12,0%)
Заболевания системы кровообращения	10(6,6%)	15(10,2%)	2(4,0%)	1(4,0%)
Заболевания крови	9(6,0%)	10(6,8%)	1(2,0%)	1(4,0%)
Заболевания костно-мышечной системы	11(7,3%)	9(6,1%)	2(4,0%)	2(8,0%)
Эндокринные заболевания	17(11,3%)	19(12,9%)	5(10,0%)	1(4,0%)
Примечание: различия статистически значимы между группами исследования при *p<0,05				

При оценке заболеваний органов пищеварения, мочевыделительной системы, системы кровообращения, крови, костно-мышечной системы, эндокринных заболеваний статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

Все группы были сопоставимы по фоновым гинекологическим заболеваниям (вульвовагинит, эндометриоз, кисты яичников, бесплодие, ФКМ) (табл. 3).

Вульвовагинит являлся наиболее частой патологией во всех группах (92,2%), всем пациенткам проведена санация. Частота хронического сальпингоофорита и эндометрита в I, II, III группах статистически значимо превышала аналогичный показатель в IV группе ($p^{4-1,2,3} < 0,05$). Высокая частота воспалительных заболеваний могла на фоне ИППП, ВПЧ в т.ч., способствовать снижению иммунитета и потенцировать патологическую пролиферацию и онкогенез в эпителии ШМ соответственно. Дисфункцией яичников чаще страдали больные из III группы, при этом получены статистически значимые различия этой частоты с IV группой ($p^{3-4} < 0,05$). Встречаемость миомы матки

статистически значимо преобладала в группах I и II, по сравнению с таким же показателем в III группе ($p^{1,2-3} < 0,05$).

Таблица 3

Сопутствующая фоновая гинекологическая патология у пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки (абс., %)

Группы и число пациенток	I группа (n=151)	II группа (n=147)	III группа (n=50)	IV группа (n=25)	Всего (n=373)
Вульвовагинит	140 (92,7%)	136 (92,5%)	46 (92,0%)	22 (88,0%)	344 (92,2%)
Хронический сальпингоофорит, эндометрит	46 (30,5%)	51 (34,7%)	13 (26,0%)	2 (8,0%)* ^{1,2,3}	112 (30,0%)
Кисты яичников	18 (11,9%)	16 (10,9%)	4 (8,0%)	3 (12,0%)	41 (11,0%)
Миома матки	15 (9,9%)* ³	14 (9,5%)* ³	1 (2,0%)	0 (0,0%)	30 (8,0%)
ФКМ	29 (19,2%)	31 (21,1%)	9 (18,0%)	6 (24,0%)	75 (20,1%)
Дисфункция яичников	21 (13,9%)	18 (12,2%)	11 (22,0%)* ⁴	2 (8,0%)	52 (13,9%)
Эндометриоз	7 (4,6%)	8 (5,4%)	3 (6%)	1 (4%)	19 (5,1%)
Бесплодие I, II	3 (2,0%)	2 (1,4%)	1 (2,0%)	2 (8,0%)	8 (2,1%)

Примечание: Фишер (φ). *- различия статистически значимы между группами ($p < 0,05$)

Представляют особый интерес анамнестические данные пациенток с ретенционными кистами в сочетании с нарушением архитектоники ШМ и пациенток с лейкоплакиями ШМ. Ретенционные кисты с нарушением архитектоники ШМ встречались в I и II группах: 21(13,9%) и 17(11,6%) соответственно ($p > 0,05$). В анамнезе у 35 (92,1%) пациенток от 2-4 родов, у 36 (94,7%) от 1-5 аборт. Обращает на себя внимание, что у 12 (31,6%) пациенток с ретенционными кистами выявлялась хламидийная инфекция, что в три раза чаще, чем у других пациенток 38(10,2%) ($p < 0,01$). Можно сделать вывод, что в генезе ретенционных кист с нарушением архитектоники ШМ важную роль играют травматический фактор и хламидийная инфекция, что не противоречит литературным данным. Лейкоплакию ШМ наблюдали у пациенток I, II, III групп: 16 (10,6%), 18 (12,2%), 6 (12,0%) соответственно ($p > 0,05$). Анализируя анамнестические данные пациенток с лейкоплакиями ШМ, следует отметить

дисфункцию яичников у 23 (57,5%) пациенток, что в четыре раза чаще, чем у пациенток всех групп 52 (13,9%) ($p < 0,01$). Кроме того, 15 (37,5%) пациенток с лейкоплакией ШМ были пролечены ранее методами электрохирургии, криотерапии, химической коагуляции, что в 3,5 раза чаще, чем среди пациенток всех групп 40 (10,7%) ($p < 0,01$). Таким образом, в анамнезе пациентов с лейкоплакией ШМ прослеживается взаимосвязь с дисфункцией яичников и неэффективной терапией заболеваний ШМ, что соответствует сведениям, полученным из литературных источников.

При статистической обработке частоты встречаемости урогенитальных инфекций группы были сопоставимы (табл. 4). Трихомоноз чаще имели пациентки I и II групп по сравнению с пациентками IV группы ($p > 0,05$).

Таблица 4

**Спектр урогенитальных инфекций у пациенток
с патологией шейки матки (абс., %)**

№ группы и число пациенток	I группа (n=151)	II группа (n=147)	III группа (n=50)	IV группа (n=25)	Всего (n=373)
Уреаплазменная инфекция (ПЦР, б/посев)	38 (25,2%)	41 (27,9%)	15 (30,0%)	6 (24,0%)	100 (26,8%)
Микоплазменная инфекция (ПЦР, б/посев)	29 (19,2%)	31 (21,1%)	5 (10,0%)	2 (8,0%)	67 (18,0%)
Хламидиоз (ПЦР)	18 (11,9%)	15 (10,2%)	3 (6,0%)	2 (8,0%)	38 (10,2%)
Вульвовагинальный кандидоз	23 (15,2%)	24 (16,3%)	7 (14,0%)	4 (16,0%)	58 (15,5%)
Трихомоноз	7 (4,6%)	6 (4,1%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	14 (3,8%)
Примечание: Фишер (φ). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости ($p > 0,05$).					

Во всех группах исследования преобладала уреаплазменная инфекция, с высокой частотой встречалась микоплазменная инфекция в I и II группах (19,2% и 21,1%), а во II и IV группах вульвовагинальный кандидоз (16,3% и 16,0%). Частота хламидиоза выявлялась чаще в I и II группах (11,9% и 10,2%), при этом статистические различия отсутствовали ($p > 0,05$). Всем пациенткам проведено этиологическое и патогенетическое лечение урогенитальных инфекций с контролем эффективности в 100%.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков различные патологические изменения выявлены у 328 (87,9%) женщин (88,1%, 86,4%, 90,0%, 92,0% в группах соответственно ($p>0,05$)).

В цитологических препаратах, негативных в отношении злокачественности, определяли плоскоклеточную метаплазию с явлениями воспаления, дегенеративными и репаративными изменениями (нейтрофильные, эозинофильные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги, дегенеративные изменения в виде пикноза ядер, нарушения целостности ядерной мембраны, кариорексиса, кариолизиса, «голых» ядер, репаративные изменения в виде синцитиоподобных скоплений, митозов со слабовыраженной атипией ядер), гиперкератозом, паракератозом (рис. 3).

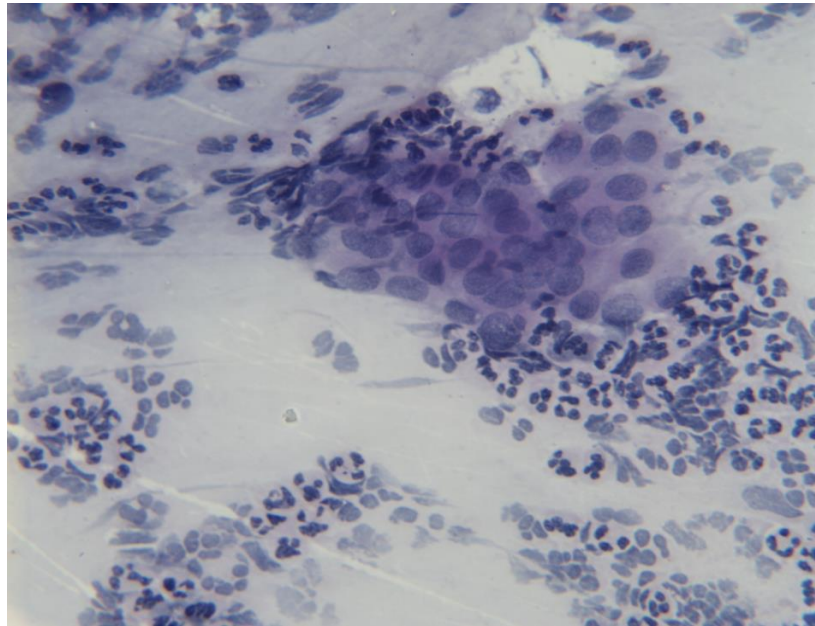


Рис. 3. Воспалительный процесс, железистые клетки. Окраска геатоксилином-эозином x500

При изменениях, которые было сложно дифференцировать между реактивными изменениями и дисплазией, выносилось заключение ASCUS. Мазки типа ASCUS встречались с частотой 9,9%, 11,6%, 8,0%, 8,0% ($p>0,05$) (табл. 5).

Таблица 5

**Результаты цитологического исследования шейки матки у женщин
ретроспективного исследования (абс., %)**

№ группы и число пациенток	I группа (n=151)	II группа (n=147)	III группа (n=50)	IV группа (n=25)	Всего (n=373)
NILM (воспаление)	133(88,1%)	127(86,4%)	45(90,0%)	23(92,0%)	328(87,9%)
ASCUS	15(9,9%)	17(11,6%)	4(8,0%)	2(8,0%)	38(10,2%)
LSIL	2(1,3%)	1(0,7%)	1(2,0%)	0(0,0%)	4(1,1%)
HSIL	1(0,7%)	2(1,4%)	0(0,0%)	0(0,0%)	3(0,8%)
Примечание: Фишер (φ). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости (p>0,05).					

Слабовыраженные изменения эпителия соответствовали изменениям, характерным для ВПЧ-инфекции и (или) LSIL: койлоцитоз, двухъядерные, многоядерные клетки, амфилия цитоплазмы, паракератоз, дискератоз. При легкой дисплазии базальные клетки с атипией занимали менее трети эпителиального пласта, определяли легкий дискариоз. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени или LSIL отражают цитопатический эффект ВПЧ и CIN I, но точная цитологическая дифференцировка не всегда возможна. Распространенность LSIL в группах равнялась 1,3%, 0,7%, 2,0%, 0,0% соответственно (p>0,05).

HSIL – это изменения, соответствующие умеренной и тяжелой дисплазии. Умеренная дисплазия характеризовалась различным размером клеток с умеренным дискариозом, увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения, зернистостью хроматина, умеренной гиперхромией. Базальные клетки с атипией занимали от одной до двух третей эпителиального пласта. При тяжелой дисплазии отсутствовали признаки дифференцировки клеток во всей толще эпителиального пласта, определялся клеточный и ядерный полиморфизм без нарушения целостности базальной мембраны. Признаки дискариоза более выражены, чем при умеренной дисплазии (тяжелый дискариоз) (рис. 4).

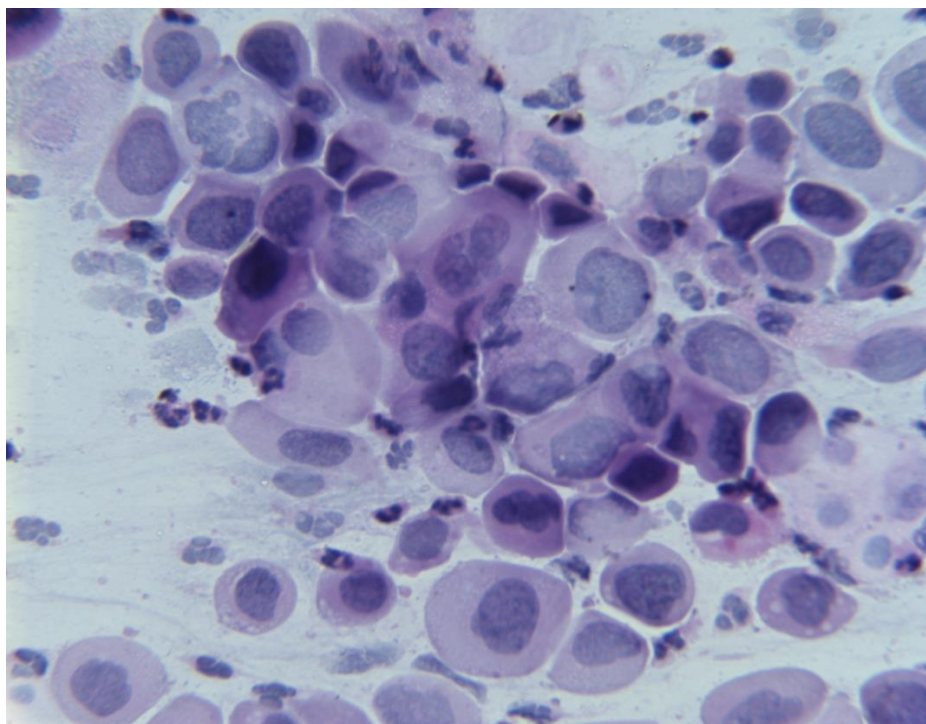


Рис. 4. Дисплазия III. Окраска гематоксилином-эозином x200

Мазки типа HSIL выявлены в группах с частотой 0,7%, 1,4%, 0,0%, 0,0% соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, наиболее часто выявлялись мазки воспалительного характера (88,1%-92,0%), мазки типа LSIL, HSIL встречались только у пациенток с цервикальной неоплазией I-III.

При изучении кольпоскопической картины обнаружены следующие изменения. Так, ЗТ I типа выявляли чаще у пациенток III и IV групп 54,0% и 92,0% соответственно, что имело статистическую значимость ($p^{3,4-1,2} < 0,05$). ЗТ II типа чаще встречалась в III группе 46,0% ($p^{3-1,2,4} < 0,05$) и показатель имел статистически значимые отличия от других групп исследования ($p^{4-1,2,3} < 0,05$). ЗТ III типа не выявлялась в III и IV группах ($p^{3,4-1,2} < 0,05$), что позволило использовать деструктивные методы лечения. Аномальные кольпоскопические картины I степени (слабовыраженное поражение) преобладали во всех группах исследования, но реже встречались в IV группе 88,0% ($p^{4-1,2,3} < 0,05$). Можно объяснить это более молодым возрастом, отсутствием неэффективно

пролеченной ранее патологии ШМ, более благоприятным гинекологическим анамнезом пациенток группы криодеструкции (табл. 6).

Таблица 6

Результаты кольпоскопического исследования у пациенток с патологией шейки матки (абс., %)

Группы	I группа (n=151)	II группа (n=147)	III группа (n=50)	IV группа (n=25)
ЗТ I типа	41 (27,2%)	37 (25,2%)	27 (54,0%)* ^{1,2,4}	23 (92,0%)* ^{1,2,3}
ЗТ II типа	28 (18,5%)	31 (21,1%)	23 (46,0%)* ^{1,2,4}	2 (8,0%)* ^{1,2,3}
ЗТ III типа	82 (54,3%)	79 (53,7%)	0 (0,0%)* ^{1,2}	0 (0,0%)* ^{1,2}
Аном. КС картины Из них:	151 (100,0%)	147 (100,0%)	50 (100,0%)	25 (100,0%)
I степени (слабовыраженное поражение: нежная мозаика, нежная пунктация, тонкий АБЭ)	149 (98,7%)	145 (98,6%)	50 (100,0%)	22 (88,0%)* ^{1,2,3}
II степени (выраженное поражение: грубая мозаика, грубая пунктация, плотный АБЭ)	2 (1,3%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Неспецифические признаки (лейкоплакия, йоднегативные зоны)	151 (100,0%)	147 (100,0%)	50 (100,0%)	25 (100,0%)
Подозрение на инвазию	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Другие КС картины (воспаление, полипы, последствия ранее проведенного лечения)	151 (100,0%)	147 (100,0%)	50 (100,0%)	25 (100,0%)
Примечание: Фишер (φ) *- различия статистически значимы между группами (p<0,05)				

Аномальные кольпоскопические картины II степени (выраженное поражение) встречались только в I и II группах 1,3% и 1,4% (p>0,05). Картины выраженного поражения были представлены у пациенток с цервикальными неоплазиями у женщин из I и II групп. Аномальные кольпоскопические картины слабовыраженного поражения были представлены тонким ацетобелым эпителием (АБЭ) с неровными нечеткими краями, нежной мозаикой и (или) пунктацией. Аномальные кольпоскопические картины выраженного поражения отличались плотным АБЭ с четкими контурами, быстрым интенсивным побелением, которое дольше сохранялось, грубой мозаикой и (или) пунктацией. Неспецифические признаки и другие кольпоскопические картины без

статистически значимых различий встречались у всех пациенток исследуемых групп ($p > 0,05$).

Результаты в группах не суммировались, так как у одной пациентки могли сочетаться разные виды кольпоскопических картин.

Таким образом, аномальные кольпоскопические картины имелись у всех пациенток, картины выраженного поражения только у пациенток с неоплазией.

При гистологическом исследовании тканей ШМ (табл.7), являющимся конечным этапом диагностики, у большинства пациенток определяли признаки хронического цервицита 75,5%, 72,8%, 70,0%, 88,0% соответственно ($p^{2,3-4} < 0,05$).

Таблица 7

Результаты гистологического исследования материала шейки матки, полученные до и во время операции (абс., %)

Группы	I группа (n=151)	II группа (n=147)	III группа (n=50)	IV группа (n=25)
Лейкоплакия без атипии	16 (10,6%)	18 (12,2%)	6 (12,0%)	0 (0,0%)
Койлоцитоз, плоская папиллома	31 (20,5%)	29 (19,7%)	11 (22,0%)	4 (16,0%)
Цервицит, в т.ч. на фоне стационарного и (или) эпидермизирующегося эндоцервикоза	114 (75,5%)	107 (72,8%)	35 (70,0%)	22 (88,0%)* ^{2,3}
Рецидивирующий полип цервикального канала	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	2(8,0%)* ^{1,2}
CIN I	2(1,3%)	1(0,7%)	1(2,0%)	0(0,0%)
CIN II	0(0,0%)	1(0,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)
CIN III	1(0,7%)	1(0,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Примечание: Фишер (φ). *- различия статистически значимы между группами ($p < 0,05$)				

Характерными признаками такой патологии были субэпителиальная инфильтрация лимфоцитами, вплоть до формирования лимфоидных фолликулов и плазмócитами, а также наличие полнокровных сосудов. В цервикальном эпителии наряду с дистрофическими изменениями наблюдалась пролиферация и гиперплазия клеток, в отдельных случаях гиперкератоз и акантоз, плоскоклеточная метаплазия.

Хронический цервицит сочетался со стационарным и заживающим эндоцервикозом, в отдельных случаях имели место койлоцитоз, плоская папиллома, простая лейкоплакия, CIN I, II, III. Лейкоплакия в группах встречалась с частотой 10,6%, 12,2%, 12,0%, 0,0% соответственно ($p > 0,05$). Полипы цервикального канала встречались только IV в группе (8,0%, $p^{1,2} < 0,05$). Отклонения, соответствующие CIN I, II, III, в IV группе представлены не были. Нарушения, характерные для CIN I, имелись в I, II, III группах с частотой 1,3%, 0,7%, 2,0%, CIN II 0,7% во II группе, CIN III по 0,7% в I и II группах ($p > 0,05$). Групповые различия распространенности койлоцитоза, плоской папилломы, встречавшиеся с частотой 20,5%, 19,7%, 22,0%, 16,0% без статистической значимости различий показателей ($p > 0,05$).

При диатермоэлектрокоагуляции определялся тотальный, в большей части субтотальный коагуляционный некроз мышечно-фиброзной ткани, полная гибель эндотелиоцитов, тотальный некроз сосудистых стенок с эктазией их просветов, что является фактором риска кровотечения (рис. 5, 6).

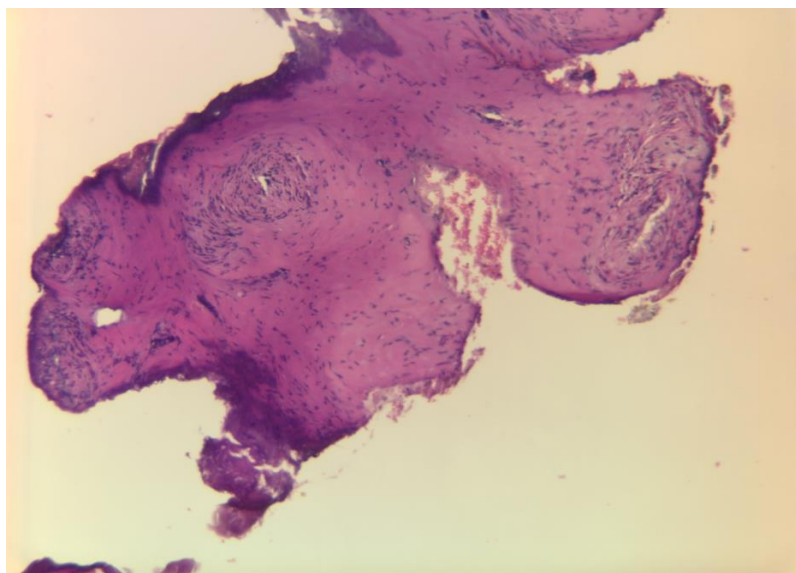


Рис. 5. Участки обугливания ткани шейки матки при ДЭК x100. Г-Э., 500мкм

Морфологическое исследование материала и верификация процесса при данном виде лечения в силу описанных изменений, соответствующих искусственным изменениям при термическом воздействии (зона обугливания

500 мкм), в большей части затруднительна и не выполнима, что описывается в литературе [4].

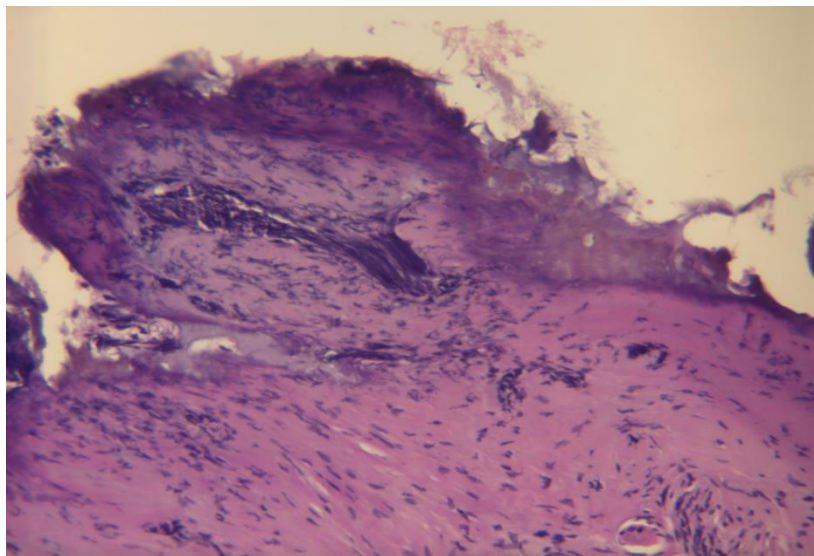


Рис. 6. Зона обугливания при ДЭК x 200. Г-Э., 500мкм

В препаратах, полученных во время проведения радиохирургического лечения, определялись слабо выраженные изменения в виде коагуляционного некроза мышечно-фиброзной ткани, дистрофических и некробиотических изменений эндотелия сосудов и их спазм вплоть до обтурации, что препятствовало возникновению кровотечения (рис 7, 8).

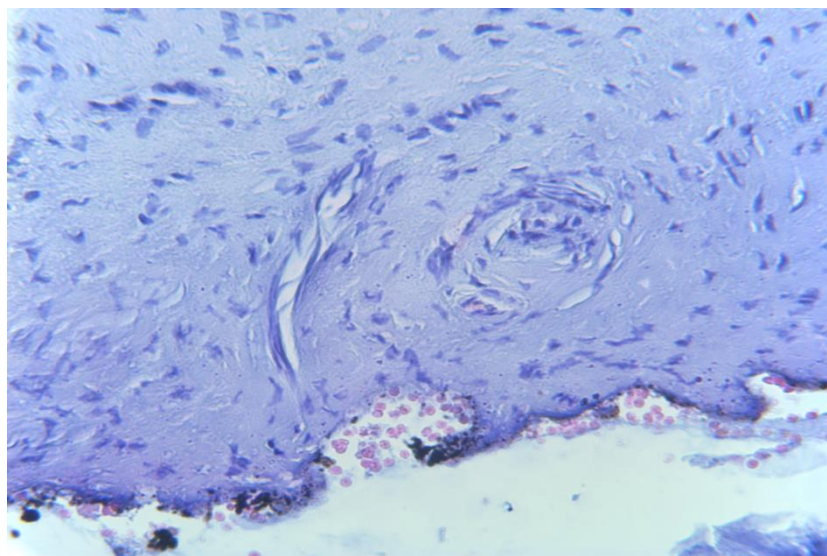


Рис. 7. Зона обугливания ткани шейки матки (Сургитрон) x 200. Г-Э.

Тканевые поражения касались незначительной площади по линии резекции ШМ (зона обугливания 20 мкм), что способствовало объективному определению характера патологического процесса и формированию морфологического заключения.

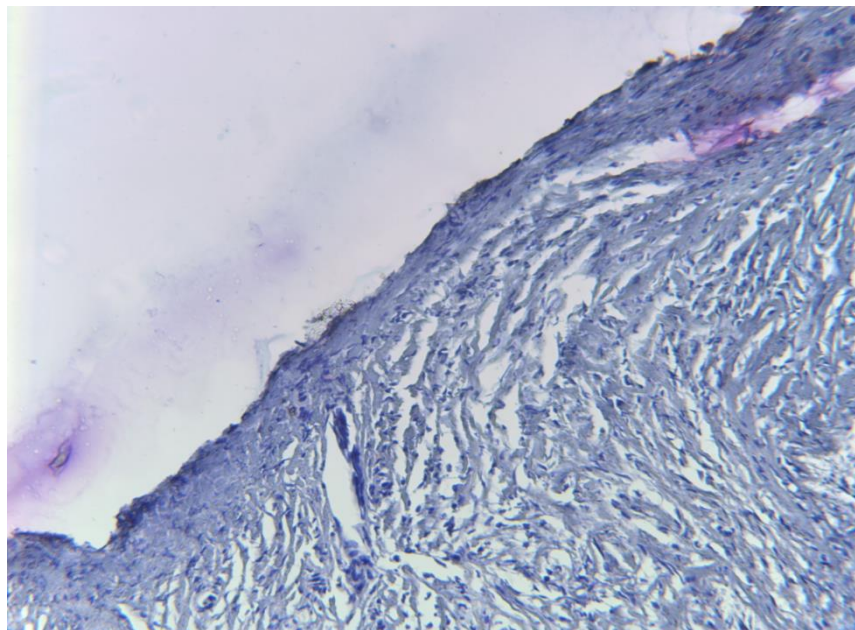


Рис. 8. Обугливание ткани шейки матки (Сургитрон) x 200. Г-Э.

По итогам ретроспективного исследования представлены результаты лечения 373 пациенток с заболеваниями ШМ, пролеченными с применением электрохирургии, радиохимирургии, лазеровапоризации и криодеструкции. У всех больных оценивалась болезненность воздействия, особенности заживления, наличие и характер ранних и поздних осложнений, рецидивов. Лечение пациенток всех групп проводилось в амбулаторных условиях.

Эффективность лечения определяли нормальной кольпоскопической картиной, отсутствием цитологических признаков поражения ШМ.

Изучение особенностей заживления шейки матки после электрохирургического, радиохимирургического лечения, лазеровапоризации и криодеструкции обнаружило определенные закономерности. Характерной особенностью заживления после электрохирургии, по нашим наблюдениям, являлся обильный раневой экссудат, который до отхождения струпа был сукровичным, а после – мог усиливаться и становиться кровянистым, принимая

обильный характер, вплоть до кровотечения. Особенностью заживления после криодеструкции следует считать гидроррею (обильные серозные водянистого характера бели), являющуюся следствием колликвационного некроза. Гидроррея развивалась к концу первых суток, достигала апогея к 5-7 дню и продолжалась 20-30 дней, доставляя объяснимый гигиенический дискомфорт пациенткам IV группы (табл. 8).

Таблица 8

**Сроки эпителизации шейки матки после лечения у женщин
ретроспективного исследования (абс., %)**

Результаты	I группа (n=151)	II группа (n=147)	III группа (n=50)	IV группа (n=25)
Средние сроки эпителизации: К 30 дню	37 (24,5%)** ⁴	52 (35,4%)* ¹ ** ⁴	34 (68,0%)* ^{1,2,4}	0 (0,0%)
К 45 дню	96 (63,6%)** ⁴	143 (97,3%)* ^{1,4}	48 (96,0%)* ^{1,4}	3 (12,0%)
К 60 дню	151 (100,0%)	147 (100,0%)	50 (100,0%)	21 (84,0%)* ^{1,2,3}
Свыше 60 дней	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (16,0%)* ³ ** ^{1,2}
Рецидивы	11 (7,3%)	4 (2,7%)* ¹	1 (2,0%)	7 (28,0%)* ^{1,2,3}
Ранние осложнения	7 (4,6%)* ²	2 (1,4%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)
Поздние осложнения	12 (7,9%)* ²	5 (3,4%)	2 (4,0%)	0 (0,0%)
Примечание: Фишер (φ) *- различия статистически значимы между группами (p<0,05); ***- различия статистически значимы между группами (p<0,01).				

Лучший результат по эпителизации к 30 дню наблюдался у женщин из III группы после лазеровапоризации (34(68,0%) ($p^{1,2,4-3}<0,01$)). К 45 дню эпителизация завершилась и была лучше у пациенток после лазеровапоризации (48(96,0%)) и после радиоволнового лечения (143(97,3%)) ($p^{1,4-2,3}<0,01$, $p^{1-4}<0,01$). Наибольшие сроки эпителизации зафиксированы в IV группе ($p^{1,2,3-4}<0,01$) после криодеструкции.

Рецидивы патологии ШМ в течение 1-го года после лечения отмечены во всех группах: I группа после электрохирургического лечения – 11 случаев (7,3%), из них 1 случай CIN1, 2 случая простой лейкоплакии, 8 случаев цервицита на фоне эктопии, II группа после радиоволнового лечения – 4 случая (2,7%), из них 2 случая простой лейкоплакии и 2 случая цервицита на фоне

эктопии, III группа после лазеровапоризации - 1 случай простой лейкоплакии (2,0%), IV группа после криодеструкции – 7 случаев цервицита на фоне эктопии (28,0%). Меньше рецидивов наблюдали в III (1случай (2,0%)) и во II (4 наблюдения (2,7%)) группах по сравнению с группой криолечения (7 случаев (28,0%)) ($p^{1,2,3-4}<0,01$; $p^{2-1}<0,05$). Преобладание частоты рецидивов получили в IV группе, что было статистически значимым (при сравнении со всеми группами $p<0,01$) (рис 9).

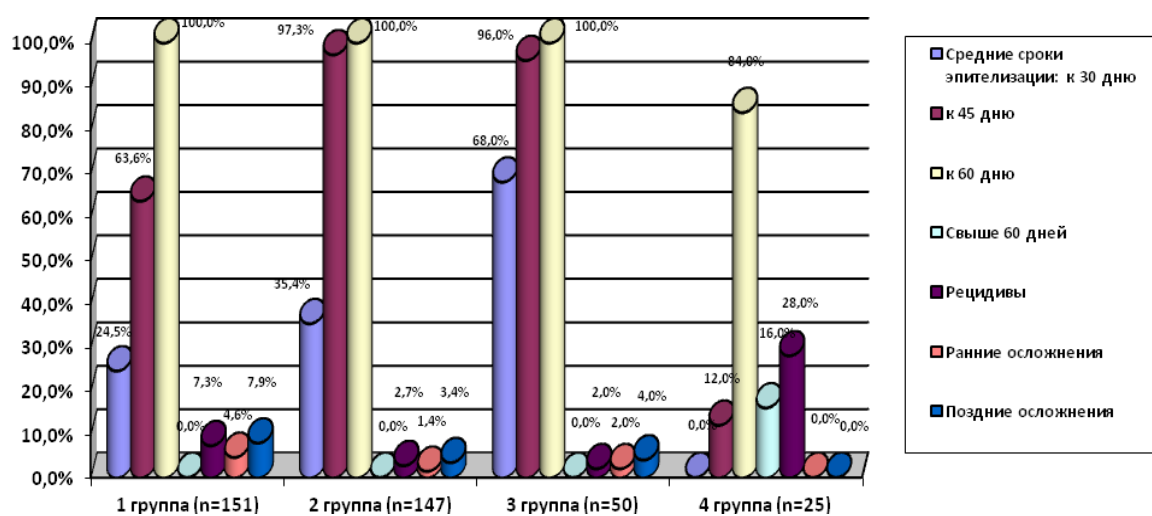


Рис. 9. Средние сроки эпителизации, рецидивы, ранние и поздние осложнения

Лучший результат по ранним осложнениям (кровотечения после отхождения струпа) наблюдался в IV и II группах по сравнению с I группой ($p^{1-2}<0,05$). При статистическом сравнении II и III, II и IV, III и IV групп результат не имел статистической значимости ($p>0,05$). Худший статистически значимый результат по ранним осложнениям наблюдали в I группе при сравнении со II и IV группами ($p^{1-2}<0,05$). При отсутствии поздних осложнений в IV группе после криодеструкции выявлена их наименьшая частота в группе II (3,4%) после радиоволнового лечения, относительно аналогичного показателя в группе I (7,9%) после электрохирургического лечения ($p^{1-2}<0,05$). Худший результат по данному признаку наблюдали в I группе после электрохирургического лечения (7,9%), что было статистически значимо при сравнении со II группой

($p^{1-2} < 0,05$) и объяснялось более грубым воздействием на ткань при данном виде лечения. Поздние осложнения проявились эктоцервикальным эндометриозом, телеангиэктазиями, рубцовыми изменениями на ШМ (при кольпоскопической интерпретации – другие кольпоскопические картины).

При сравнительном анализе кольпоскопии до и после лечения выявлены статистически значимые различия по частоте нормальных кольпоскопических картин во всех группах 92,1%, 93,9%, 94,0%, 72,0% (ϕ 22,3; $p < 0,01$; ϕ 22,6; $p < 0,01$; ϕ 13,2; $p < 0,01$; ϕ 7,2; $p < 0,01$), аномальных кольпоскопических картин также во всех группах (ϕ 22,3; $p < 0,01$; ϕ 24,5; $p < 0,01$; ϕ 14,3; $p < 0,01$; ϕ 9,7; $p < 0,01$) (табл. 9).

Таблица 9

Результаты кольпоскопии до лечения и через 6 мес. после лечения

	I группа (n=151)		p, ϕ	II группа (n=147)		p, ϕ	III группа (n=50)		p, ϕ	IV группа (n=25)		p, ϕ
	до	после		до	после		до	после		до	после	
Нормальная КС	0 (0,0%)	139 (92,1%)	$p < 0,01$ $\phi = 22,3$	0 (0,0%)	138 (93,9%)	$p < 0,01$ $\phi = 22,6$	0 (0,0%)	47 (94,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 13,2$	0 (0,0%)	18 (72,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 7,2$
Аномальная КС	151 (100,0%)	12 (7,9%)	$p < 0,01$ $\phi = 22,3$	147 (100,0%)	3 (2,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 24,5$	50 (100,0%)	1 (2,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 14,3$	25 (100,0%)	1 (4,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 9,7$
Ист	149 (98,7%)	2 (1,3%)	$p < 0,01$ $\phi = 23,3$	145 (98,6%)	1 (0,7%)	$p < 0,01$ $\phi = 23,5$	50 (100,0%)	0 (0,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 15,7$	22 (88,0%)	1 (4,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 7,2$
Пст	2 (1,3%)	0 (0,0%)	$p < 0,05$ $\phi = 2,0$	2 (1,4%)	0 (0,0%)	$p < 0,05$ $\phi = 2,0$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$p > 0,05$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$p > 0,05$
Неспецифические признаки	151 (100,0%)	10 (6,6%)	$p < 0,01$ $\phi = 22,8$	147 (100,0%)	2 (1,4%)	$p < 0,01$ $\phi = 24,9$	50 (100,0%)	1 (2,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 14,3$	25 (100,0%)	0 (0,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 11,1$
Другая КС	151 (100,0%)	22 (14,6%)	$p < 0,01$ $\phi = 20,5$	147 (100,0%)	7 (4,8%)	$p < 0,01$ $\phi = 23,2$	50 (100,0%)	2 (4,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 13,7$	25 (100,0%)	7 (28,0%)	$p < 0,01$ $\phi = 3,9$
Примечание: Фишер (ϕ): - различия статистически значимы между группами ($p < 0,05$); - различия статистически значимы между группами ($p < 0,01$); - различия статистически незначимы между группами ($p > 0,05$).												

Наименьшая встречаемость нормальных кольпоскопических картин через 6 мес. после лечения наблюдалась в IV группе 72,0% ($p^{1,2,3-4} < 0,01$).

Аномальные кольпоскопические картины определялись у 7,9%, 2,0%, 2,0%, 4,0% соответственно ($p > 0,05$). Распространенность других кольпоскопических картин преобладала в I (14,6%) и IV (28,0%) группах ($p^{1,4-2,3} < 0,05$). Другие кольпоскопические картины были представлены

последствиями ранее проведенного лечения, воспалением, эктоцервикальным эндометриозом.

Таким образом, по данным контрольной кольпоскопии лучшие результаты получены во II и III группах, что связано с эффективностью и отсутствием грубого воздействия на цервикальный эпителий при использовании методов радиоволнового и лазерного лечения.

При цитологическом контроле через 6 месяцев после лечения мазки, негативные в отношении злокачественности и без признаков воспаления, получены у 91,4%, 93,9%, 92,0%, 72,0% пациенток с худшим результатом в группе криодеструкции ($p^{1,2-4} < 0,01$; $p^{3-4} < 0,05$) (табл. 10).

Таблица 10

Результаты цитологического исследования до лечения и через 6 мес. после лечения патологии шейки матки (абс., %)

	I группа (n=151)		p,φ	II группа (n=147)		p,φ	III группа (n=50)		p,φ	IV группа (n=25)		p,φ
	до	после		до	после		до	после		до	после	
NILM	133 (88,1%)	144 (95,4%)	p<0,01 φ=2,4	127 (86,4%)	142 (96,6%)	p<0,01 φ=3,3	45 (90,0%)	48 (96,0%)	p>0,05	23 (92,0%)	24 (96,0%)	p>0,05
Из них: воспале ние	133 (88,1%)	6 (4,0%)	p<0,01 φ=17,6	127 (86,4%)	4 (2,7%)	p<0,01 φ=17,6	45 (90,0%)	2 (4,0%)	p<0,01 φ=10,4	23 (92,0%)	6 (24,0%)	p<0,01 φ=5,5
ASCUS	15 (9,9%)	6 (4,0%)	p<0,05 φ=2,1	17 (11,6%)	5 (3,4%)	p<0,01 φ=2,8	4 (8,0%)	2 (4,0%)	p>0,05	2 (8,0%)	1 (4,0%)	p>0,05
LSIL	2 (1,3%)	1 (0,7%)	p>0,05	1 (0,7%)	0 (0,0%)	p>0,05	1 (2,0%)	0 (0,0%)	p>0,05	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p>0,05
HSIL	1 (0,7%)	0 (0,0%)	p>0,05	2 (1,4%)	0 (0,0%)	p>0,05	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p>0,05	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p>0,05

Примечание: Фишер (φ) - различия статистически значимы между группами (p<0,05);
 - различия статистически значимы между группами (p<0,01);
 - различия статистически незначимы между группами (p>0,05).

Картины типа ASCUS без статистически значимых отличий выявлены у 6(4,0%), 5(3,4%), 2(4,0%), 1(4,0%) пациенток в группах соответственно (p>0,05). Результаты типа HSIL после лечения не обнаружены, что указывало на эффективность выбранного метода хирургического лечения, LSIL - 1 случай (0,7%) у пациентки с рецидивом CIN I (p>0,05).

Таким образом, лучший статистически значимый результат по эпителизации к 30 дню получен в группе с лазероапоризацией 34(68,0%) ($p^{3-1,2,4} < 0,01$). Эпителизация к 45 дню была лучше в группах с лазероапоризацией

у 48 (96,0%) и радиоволновым лечением у 143 (97,3%) женщин ($p^{2,3-1,4} < 0,01$). Худший статистически значимый результат по эпителизации во все контрольные сроки наблюдали в группе с криодеструкцией ($p^{4-1,2,3} < 0,01$).

Наименьшее число рецидивов выявлялось в группах лазеролечения 1 (2,0%) и радиоволнового лечения 4 (2,7%) по сравнению с группой криодеструкции – 7 (28,0%) ($p^{1,2,3-4} < 0,01$, $p^{1-2} < 0,05$). По эпителизации и рецидивам худший статистически значимый результат наблюдали в группе криодеструкции ($p < 0,01$). При анализе ранних осложнений в группе криодеструкции данных осложнений не наблюдалось, лучший статистически значимый результат по данному признаку наблюдался в группах криодеструкции и радиоволнового лечения по сравнению с электролечением ($p^{1-2} < 0,05$). По поздним осложнениям лучший статистически значимый результат получен в группе криодеструкции ($p^{1-2} < 0,05$).

При оценке методов лазеровапоризации, криодеструкции и радиоволнового лечения следует учесть тот факт, что РК сочетает в себе качественный забор материала для гистологического исследования и лечение одновременно, в то время как лазеровапоризация и криодеструкция, идентично другим абляционным методикам, лишают клинициста такой диагностики. Полученные нами данные совпадают с мнениями других авторов, занимающихся изучением физиохирургических методов лечения цервикальной патологии [49, 69, 99, 126].

Таким образом, при оценке эффективности методов лечения получено:

- при электролечении наблюдали эпителизацию быстрее, чем после криодеструкции, но более длительную при сравнении с лазеровапоризацией и радиоволновым лечением, много рецидивов (7,3%), а также больше, чем во всех группах ранних (4,6%) и поздних (7,9%) осложнений;

- при радиоволновом лечении – хороший результат по эпителизации к 45 дню (97,3%), минимальное количество ранних (1,4%) и поздних (3,4%) осложнений, рецидивов (2,7%) больше, чем после лазеровапоризации (2,0%),

но меньше, чем после криодеструкции (28,0%) и электрохирургического лечения (7,3%);

– при лазеровапоризации наблюдали лучший результат по эпителизации к 30 дню (68,0%), мало рецидивов (2,0%) и ранних осложнений (2,0%), однако, поздних осложнений (4,0%) было больше, чем после криодеструкции (0,0%) и радиоволнового лечения (3,4%);

– при криодеструкции отсутствовали ранние и поздние осложнения, отмечена самая длительная эпителизация (к 60 дню 84,0%) и самое большое количество рецидивов (28,0%).

С учетом выше изложенного, необходимо отметить, что у пациенток всех групп ретроспективного исследования имелись неблагоприятные исходы лечения. На наш взгляд, это связано с тем, что перед планированием вида лечения патологии ШМ не проводился необходимый объем обследования, курс предоперационной подготовки и дифференцированный подход к выбору метода физиохирургического лечения с учетом этиологического фактора и вида патологии, что повлияло на исходы и качество лечения.

3.2. Результаты лечения пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки с использованием аргоноплазменной коагуляции и радиоволновой конизации (проспективное исследование)

В ходе проспективного исследования проанализирована группа из 139 пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями ШМ, пролеченными с использованием АПК и радиоволновой хирургии.

Все больные, в зависимости от характера патологии и метода лечения, разделены на три группы: I группа – пациентки с фоновыми заболеваниями ШМ, пролеченные методом АПК – 52 женщины, II группа пациенток с фоновыми заболеваниями ШМ, пролеченные методом радиоволновой хирургии

– 57 женщин, III группа пациенток с предраковыми заболеваниями ШМ, пролеченные методом радиоволновой хирургии (все ВПЧ-положительные) - 30 женщин (РК, CIN, ВПЧ(+)). Далее I и II группы в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ-инфекции разделены на 2 подгруппы: IA – ВПЧ-отрицательные – 34 женщины (АПК, ВПЧ(-)), IB – ВПЧ-положительные - 18 женщин (АПК, ВПЧ(+)), IIА – ВПЧ-отрицательные – 37 женщин (РК, ВПЧ(-)), IIВ – ВПЧ-положительные – 20 женщин (РК, ВПЧ(-)).

Данные возрастных характеристик пациенток исследуемых групп представлены в таблице 11.

Таблица 11

Возраст пациенток исследуемых групп

Группы	I группа		II группа		III группа РК, CIN, ВПЧ (+) (n=30)
	IA АПК, ВПЧ(-) (n=34)	IB АПК, ВПЧ(+) (n=18)	IIА РК, ВПЧ(-) (n=37)	IIВ РК, ВПЧ(+) (n=20)	
Средний возраст	29,6±5,2	30,8±5,1	31,4±5,8	36,6±4,4	30,7±7,2
Me	28,0	31,0	31,0	37,0	30,5
Q (25-75%)	(26,0-33,0)	(26,0-36,0)	(25,0-35,0)	(34,0-39,0)	(25,0- 35,0)
Примечание: Манн-Уитни (U), между группами нет статистической значимости (p>0,05)					

Все пациентки в группах исследования относились к репродуктивному возрасту и были сопоставимы по данному признаку (p>0,05).

Имели высшее образование 68,3% (95) пациенток, студенты – 5,0% (7), работающие пациентки – 86,3% (120), домохозяйки – 8,6% (12).

Жалоб не имели 42,4% (59) пациенток. Предъявленные жалобы не являются специфическими и встречаются при различных гинекологических заболеваниях (табл. 12).

Самой частой была жалоба на патологические выделения, которые беспокоили 39 (28,1%) пациенток, без статистической значимости в группах исследования (p>0,05).

Таблица 12

**Спектр жалоб у пациенток с патологией шейки матки
(проспективное исследование) (абс., %)**

Группы и число пациенток	I группа		II группа		III группа РК, С1N, ВПЧ (+) (n=30)
	IA АПК, ВПЧ (-) (n=34)	IB АПК, ВПЧ(+) (n=18)	IIA РК, ВПЧ (-) (n=37)	IIВ РК, ВПЧ (+) (n=20)	
Боли внизу живота	6(17,6%)	2(11,1%)	7(18,9%)	3(15,0%)	5(16,7%)
Патологические выделения	9(26,5%)	5(27,8%)	11(29,7%)	6(30,0%)	8(26,7%)
Диспареуния	2(5,9%)	1(5,6%)	2(5,4%)	1(5,0%)	3(10,0%)
Зуд наружных половых органов	2(5,9%)	1(5,6%)	3(8,1%)	1(5,0%)	2(6,7%)
Примечание: Фишер (φ). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости (p>0,05).					

Длительность заболеваний ШМ к моменту начала лечения составила в группах: IA – 3,2±0,5 лет (3,0 (3,0-3,5)), IB – 3,0±0,4 лет (3,0 (3,0-3,0)), IIA – 4,0±0,8 лет (4,0 (3,5-5,0)), IIВ – 4,2±0,8 лет (4,0 (4,0-5,0)), III – 3,5±0,4 лет (3,0 (3,0-3,5)) (p>0,05).

Пациентки всех групп были пролечены ранее методами электрохирургии, криотерапии, химической коагуляции. Число пациенток с лечением ШМ составило в группах: IA (АПК, ВПЧ (-)) группа – 2 (5,9%), IB (АПК, ВПЧ(+)) группа – 1 (5,6%), IIA (РК, ВПЧ(-)) группа – 3 (8,1%), IIВ (РК, ВПЧ(+)) группа – 2 (10,0%), III (РК, С1N, ВПЧ(+)) группа – 6 (20,0%). При сравнении групп не выявлено статистически значимых различий (p>0,05).

Все пациентки проживали в местности, приравненной к районам Крайнего Севера, из них свыше 5 лет: IA (АПК, ВПЧ(-)) группа – 30 (88,2%), IB (АПК, ВПЧ(+)) группа – 16 (88,9%), IIA (РК, ВПЧ(-)) группа – 33 (89,2%), IIВ (РК, ВПЧ(+)) группа – 19 (95,0%), III (РК, С1N, ВПЧ(+)) группа – 28 (93,3%). При сравнении групп без статистически значимых различий (p>0,05).

В проспективном исследовании курили 38 (27,3%) пациенток: IA (АПК, ВПЧ(-)) группа – 9 (26,5%), IB (АПК, ВПЧ(+)) группа – 4 (22,2%), IIA (РК, ВПЧ(-)) группа – 6 (16,2%), IIВ (РК, ВПЧ(+)) группа – 5 (25,0%), III (РК, С1N, ВПЧ(+)) группа – 14 (46,7%). При сравнении групп $p^{5-1,2,3} < 0,05$. Таким образом,

наиболее часто курящие пациентки наблюдались в группе с цервикальной неоплазией.

При изучении менструальной функции не выявлено статистически значимых различий между группами по возрасту наступления менархе, продолжительности менструального цикла, продолжительности менструации ($p>0,05$) (табл.13).

Таблица 13

Особенности менструальной функции у пациенток с патологией шейки матки, Median (Q1-Q3) и $M\pm m$

Группы и исследуемые показатели	I группа		II группа		III группа
	IA АПК, ВПЧ(-) (n=34)	IB АПК, ВПЧ(+) (n=18)	IIA РК, ВПЧ (-) (n=37)	IIB РК, ВПЧ(+) (n=20)	
Возраст наступления менархе	12,5 (12,0-13,0) 12,6±0,9	13,0 (12,0-13,0) 12,7±0,9	12,5 (12,0-13,0) 12,5±0,9	13,0 (12,0-14,0) 12,9±0,8	13,0 (12,0-14,0) 12,9±0,9
Продолжительность менструального цикла	28,0 (27,0-28,0) 28,3±1,8	28,0 (27,0-28,0) 28,4±1,9	28,0 (28,0-29,0) 28,3±1,9	28,0 (28,0-30,0) 28,5±1,5	28,0 (28,0-30,0) 28,5±1,6
Продолжительность менструации	5,0 (5,0-5,0) 5,03±0,7	5,0 (5,0-6,0) 5,1±0,8	5,0 (5,0-6,0) 5,2±0,8	5,0 (5,0-6,0) 5,3±0,8	5,0 (5,0-6,0) 5,4±0,7
Примечание: Краскела-Уоллиса: Хи-квадрат; внутри всех групп. Манн-Уитни(U). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости ($p>0,05$)					

Важным фактором в отношении инфицирования, прогрессирования и реинфицирования ВПЧ является культура полового поведения. Показано, что чем раньше наступает сексуальный дебют, тем выше риск инфицирования ВПЧ и тем более восприимчив к инфицированию цервикальный эпителий. Возраст начала половой жизни варьировал в группах от 15 до 25 лет. Более раннее начало половой жизни без статистически значимых различий наблюдалось в группах IIB (РК, ВПЧ(+)) и III (РК, CIN, ВПЧ(+)) ($p>0,05$) (табл. 14).

Большее количество пациенток с цервикальной неоплазией имели сексуальный дебют до 16 лет 13,3% ($p>0,05$). На частоту инфицированности ПВИ оказывает влияние и количество половых партнеров. В группах IIB (РК, ВПЧ (+)) и III (РК, CIN, ВПЧ(+)) – 55,0% и 53,3% пациенток соответственно имели 2 и более половых партнера, без статистически значимых различий при

сравнении с другими группами ($p > 0,05$). Следует отметить, что пациентки IIВ (РК, ВПЧ(+)) и III (РК, CIN, ВПЧ(+)) групп были ВПЧ-позитивными и с целью диагностики и лечения им потребовалась РК.

Таблица 14

Особенности сексуального поведения пациенток с патологией шейки матки (абс., %)

Группы и число пациенток	I группа		II группа		III группа ВПЧ (+) (n=30)
	IA ВПЧ (-) (n=34)	IB ВПЧ (+) (n=18)	IIA ВПЧ (-) (n=37)	IIB ВПЧ (+) (n=20)	
	1	2	3	4	
Сексуальный дебют до 18 лет: в т.ч. до 16 лет:	9(26,5%) 1(2,9%)	5(27,8%) 0(0,0%)	8(21,6%) 1(2,7%)	5(25,0%) 1(5,0%)	21(70,0%) 4(13,3%)
Постоянный половой партнер	31(91,2%)	16(88,9%)	33(89,2%)	17(85,0%)	25(83,3%)
2 и более половых партнера	12(35,3%)	8(44,4%)	15(40,5%)	11(55,0%)	16(53,3%)

Примечание: Фишер (φ). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости ($p > 0,05$).

Различия по численности родов и абортс во всех группах не имели статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 15).

Таблица 15

Особенности репродуктивного анамнеза пациенток с патологией шейки матки, Median (Q1-Q3) и $M \pm m$

Группы и число пациенток	I группа		II группа		III группа ВПЧ (+) (n=30)
	IA ВПЧ (-) (n=34)	IB ВПЧ (+) (n=18)	IIA ВПЧ (-) (n=37)	IIB ВПЧ (+) (n=20)	
	1	2	3	4	
Количество беременностей	1,0 (1,0-2,0) 1,4±0,8	1,0 (1,0-2,0) 1,4±0,8	1,0 (1,0-2,0) 1,6±0,8	1,0 (1,0-2,0) 1,6±0,9	1,0 (1,0-2,0) 1,4±0,9
Количество абортов	1,0 (0,0-2,0) 1,1±0,9	1,0 (0,0-1,0) 0,9±0,9	1,0 (0,0-2,0) 1,2±0,9	1,0 (0,5-2,0) 1,25±0,9	1,0 (0,0-2,0) 1,1±0,9
Количество родов	1,0 (1,0-2,0) 1,5±0,5	1,0 (1,0-2,0) 1,5±0,5	1,0 (1,0-2,0) 1,5±0,5	1,0 (1,0-2,0) 1,4±0,5	1,0 (1,0-2,0) 1,4±0,6

Примечание: Краскела-Уоллиса: Хи-квадрат; внутри всех групп. Манн-Уитни(U). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости ($p > 0,05$).

Не использовали контрацепцию 7,2% всех пациенток, различия в группах не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий в группах по использованию ритм-метода, оральной,

химической, внутриматочной контрацепции ($p > 0,05$). Длительность приема гормональных препаратов не превышала 5 лет. Механическая контрацепция наиболее редко использовалась ВПЧ-положительными пациентками в группах после РК и с цервикальной неоплазией – IIВ (РК, ВПЧ+), III (РК, CIN, ВПЧ+) 35,0%, 33,3% соответственно ($p^{5-1} < 0,01$; $p^{4-1} < 0,05$).

При изучении наследственного анамнеза указали на наличие онкологических заболеваний у родственников пациентки всех групп исследования: 17,6%, 16,7%, 21,6%, 35,0%, 40,0% без статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл.16).

Таблица 16

Особенности онкологического и соматического анамнеза у пациенток исследуемых групп (абс., %)

Группы и число пациенток	I группа		II группа		III группа
	IA ВПЧ (-) (n=34)	IB ВПЧ (+) (n=18)	IIA ВПЧ (-) (n=37)	IIВ ВПЧ (+) (n=20)	
	1	2	3	4	
Онкологический анамнез	6 (17,6%)	3 (16,7%)	8 (21,6%)	7 (35,0%)	12 (40,0%)
Соматический анамнез	12 (35,3%)	5 (27,8%)	14 (37,8%)	6 (30,0%)	11 (36,7%)
Заболевания органов пищеварения	3 (8,8%)	1 (5,6%)	5 (13,5%)	2 (10,0%)	4 (13,3%)
Заболевания органов дыхания	2 (5,9%)	0 (0,0%)	3 (8,1%)	1 (5,0%)	5 (16,7%)
Заболевания мочевыделительной системы	3 (8,8%)	1 (5,6%)	5 (13,5%)	2 (10,0%)	3 (10,0%)
Заболевания системы кровообращения	2 (5,9%)	0 (0,0%)	3 (8,1%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)
Заболевания крови	2 (5,9%)	1 (5,6%)	3 (8,1%)	1 (5,0%)	1 (3,3%)
Заболевания костно-мышечной системы	4 (11,8%)	0 (0,0%)	2 (5,4%)	0 (0,0%)	3 (10,0%)
Эндокринные заболевания	4 (11,8%)	2 (11,1%)	3 (8,1%)	1 (5,0%)	4 (13,3%)

Примечание: Фишер (φ). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости ($p > 0,05$).

По частоте экстрагенитальной патологии группы сопоставимы 35,3%, 27,7%, 37,8%, 30,0%, 36,7% ($p > 0,05$). При изучении соматического анамнеза не

выявлено статистически значимых различий между группами во всех разделах ($p > 0,05$). Заболевания органов дыхания чаще встречались в группе с цервикальной неоплазией 16,7%, что может быть связано с высоким уровнем табакокурения в данной группе ($p > 0,05$).

Из таблицы 17, характеризующей фоновую гинекологическую патологию, следует отметить частоту нозологических форм, способствующих персистенции ВПЧ: воспалительные заболевания и дисфункция яичников, без статистически значимых различий в группах ($p > 0,05$).

Таблица 17

Уровень фоновых гинекологических заболеваний у пациенток с патологией шейки матки (абс., %)

Группы и число пациенток	I группа		II группа		III группа РК, CIN, ВПЧ (+) (n=30)	Всего (n=139)
	IA АПК, ВПЧ (-) (n=34)	IB АПК, ВПЧ (+) (n=18)	IIA РК, ВПЧ (-) (n=37)	IIB РК, ВПЧ (+) (n=20)		
Вульвовагинит	31 (91,2%)	16 (88,9%)	33 (89,2%)	19 (95,0%)	27 (90,0%)	126 (90,6%)
Хронический сальпингоофорит, эндометрит	10 (29,4%)	6 (33,3%)	13 (35,1%)	6 (30,0%)	11 (36,7%)	46 (33,1%)
Кисты яичников	3 (8,8%)	2 (11,1%)	5 (13,5%)	2 (10,0%)	4 (13,3%)	16 (11,5%)
Миома матки	2 (5,9%)	2 (11,1%)	4 (10,8%)	1 (5,0%)	3 (10,0%)	12 (8,6%)
ФКМ	9 (26,5%)	6 (33,3%)	8 (21,6%)	4 (20,0%)	8 (26,7%)	35 (25,2%)
Дисфункция яичников	5 (14,7%)	3 (16,7%)	7 (18,9%)	3 (15,0%)	6 (20,0%)	24 (17,3%)
Эндометриоз	2 (5,9%)	1 (5,6%)	3 (8,1%)	2 (10,0%)	2 (6,7%)	10 (7,2%)
Бесплодие II	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	2 (1,4%)

Примечание: Фишер (φ). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости ($p > 0,05$).

Вульвовагинит встречался наиболее часто во всех группах (90,6%). Всем пациенткам проводилось лечение с учетом этиологического фактора, определенного в результате обследования. Хронический сальпингоофорит и эндометрит в структуре заболеваний женской репродуктивной сферы у пациенток с неоплазией выявлены в 36,7%, что было чаще, чем в группах с

фоновой патологией ($p>0,05$), и указывает на возможность иммунологических нарушений на фоне воспалительного процесса в формировании неоплазий.

Частота и распространенность генитальных инфекций у обследуемых пациенток представлены в таблице 18. При анализе микробиологического вида возбудителей инфекций выявлено, что каждая третья женщина являлась носителем уреаплазменной инфекции, каждая четвертая – микоплазменной инфекции, а каждая пятая – бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза ($p>0,05$).

Таблица 18

**Выявляемость урогенитальных инфекций у пациенток
с патологией шейки матки, (абс., %)**

Группы и число пациенток	I группа		II группа		III группа РК,СIN, ВПЧ (+) (n=30)	Всего (n=139)
	IA АПК, ВПЧ (-) (n=34)	IB АПК, ВПЧ (+) (n=18)	IIA РК, ВПЧ (-) (n=37)	IIB РК, ВПЧ (+) (n=20)		
	1	2	3	4	5	6
Уреаплазменная инфекция (ПЦР, б/посев)	11 (32,4%)	7 (38,9%)	13 (35,1%)	6 (30,0%)	10 (33,3%)	47 (33,8%)
Микоплазменная инфекция (ПЦР, б/посев)	9 (26,5%)	4 (22,2%)	11 (29,7%)	4 (20,0%)	7 (23,3%)	35 (25,2%)
Хламидиоз (ПЦР)	4 (11,8%)	1 (5,6%)	4 (10,8%)	2 (10,0%)	4 (13,3%)	15 (10,8%)
Вульвовагинальный кандидоз	7 (20,6%)	3 (16,7%)	5 (13,5%)	3 (15,0%)	5 (16,7%)	23 (16,5%)
Бактериальный вагиноз	5(14,7%)	4(22,2%)	8(21,6%)	4(20,0%)	5(16,7%)	26(18,7%)
Трихомоноз	2(5,9%)	0(0,0%)	2(5,4%)	0(0,0%)	1(3,3%)	5(3,6%)
Примечание: Фишер (φ). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости ($p>0,05$).						

Трихомоноз чаще встречался в группе АПК без ВПЧ (IA (АПК, ВПЧ(-)) 5,9%, а хламидиоз – в группе с цервикальными неоплазиями 13,3% ($p>0,05$). Контроль излеченности после санации проведен 100% пациенток.

Результаты бактериологического исследования представлены в таблице 19. Наиболее часто в результатах бактериологических посевов представлены

Candida albicans (13,7%) и *E.coli* (11,5%), без статистически значимых различий в группах ($p>0,05$).

Таблица 19

Результаты бактериологического исследования у женщин с патологией шейки матки (абс., %)

Группы Возбудители	I группа		II группа		III группа РК,СIN, ВПЧ (+) (n=30)	Всего (n=139)
	IA АПК, ВПЧ (-) (n=34)	IB АПК, ВПЧ (+) (n=18)	IIA РК, ВПЧ (-) (n=37)	IIB РК, ВПЧ (+) (n=20)		
	1	2	3	4	5	6
<i>E.coli</i>	5(14,7%)	2(11,1%)	4(10,8%)	3(15,0%)	2(6,7%)	16(11,5%)
<i>Enter. faecalis</i>	2(5,9%)	1(5,6%)	4(10,8%)	0(0,0%)	1(3,3%)	8(5,8%)
<i>Staph. epidermidis</i>	2(5,9%)	0(0,0%)	3(8,1%)	1(5,0%)	3(10,0%)	9(6,5%)
<i>St. agalactia</i>	1(2,9%)	0(0,0%)	2(5,4%)	0(0,0%)	4(13,3%)	7(5,0%)
<i>St. haemolit.</i>	3(8,8%)	0(0,0%)	2(5,4%)	0(0,0%)	1(3,3%)	6(4,3%)
<i>Candida albicans</i>	6(17,6%)	2(11,1%)	6(16,2%)	2(10,0%)	3(10,0%)	19(13,7%)
Ассоциации микробной флоры	1(2,9%)	0(0,0%)	2(5,4%)	1(5,0%)	1(3,3%)	5(3,6%)

Примечание: Фишер (φ). Данные сопоставимы и не имеют статистической значимости ($p>0,05$).

В структуре инфекций в группе с цервикальной неоплазией отмечено превышение показателя *Streptococcus agalactia* (13,3%) в развитии цервицита ($p>0,05$). По результатам бактериологического исследования лечение пациенток проводилось в соответствии с определенной чувствительностью к антибактериальным препаратам.

ВПЧ-тестирование в режиме реального времени проводилось с определением вирусной нагрузки, показатели которой представлены в таблице 20. Средний показатель вирусной нагрузки в группах составил 4,2 (3,2-4,7), 4,5 (3,9-5,1), 4,9 (4,7-5,2) Ig на 10^5 клеток соответственно.

В группе с цервикальными неоплазиями выявлялась самая высокая вирусная нагрузка, в том числе значимая в 56,7% и повышенная в 43,3% случаев. В группах IB (АПК, ВПЧ+) и IIB (РК, ВПЧ+) низкая вирусная нагрузка составила 5,6% и 5,0%, среди них значимая вирусная нагрузка определялась с частотой 83,3% и 60,0% соответственно. Повышенная вирусная нагрузка

выявлялась в 11,1% и 35,0% случаев со статистически значимыми отличиями между группой IV (АПК, ВПЧ+) и группой с неоплазиями 43,3% ($p^{3-1} < 0,05$).

Таким образом, в группе с дисплазией ШМ выявлено наибольшее число случаев с повышенной вирусной нагрузкой.

Таблица 20

Уровень вирусной нагрузки у ВПЧ-положительных женщин с патологией шейки матки, Median (Q1-Q3) и M±m

Показатель	Статистический показатель	IV группа АПК, ВПЧ (+) (n=18) ¹	IIВ группа РК, ВПЧ (+) (n=20) ²	III группа РК, CIN, ВПЧ (+) (n=30) ³
Средний показатель	Ig на 10 ⁵ клеток	4,2(3,2-4,7) 4,1± 0,8	4,5(3,9-5,1) 4,4± 0,8	4,9(4,7-5,2) 4,9±0,9
Малозначимая (менее 3 Ig)	n(%)	1(5,6%)	1(5,0%)	0(0,0%)
Значимая (от 3 до 5 Ig)	n(%)	15(83,3%)	12(60,0%)	17(56,7%)
Повышенная (более 5 Ig)	n(%)	2 (11,1%) ^{*2,3}	7(35,0%)	13(43,3%)

Примечание: Краскела-Уоллиса: Хи-квадрат; внутри всех групп. Манн-Уитни(U). Фишер (φ).
*_- различия статистически значимы между группами (p<0,05)

При типировании ВПЧ был представлен типами: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 53, 59, 68. Во всех группах самым распространенным был ВПЧ 16 типа с частотой 72,2%, 75,0%, 70,0% ($p > 0,05$). Частота ВПЧ 18 типа составила 16,7%, 30,0%, 26,7% ($p > 0,05$). Сочетание 16 и 18 типов ВПЧ наблюдалось без статистически значимых различий в группах с частотой 11,1%, 20,0%, 13,3% ($p > 0,05$). Два и более типа ВПЧ встречались с частотой 16,7%, 45,0%, 46,7% ($p^{1-2,3} < 0,05$) (рис 10).

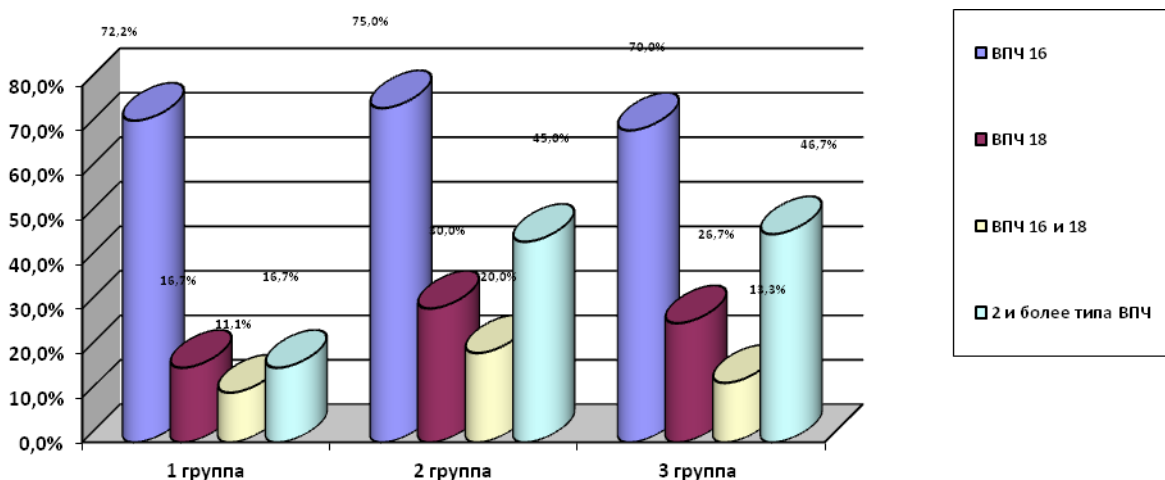


Рис.10. Результаты ВПЧ-типирования

Таким образом, в группе с неоплазиями ШМ выявили высокий уровень ВПЧ 16 и сочетание 2 и более типов ВПЧ.

При исследовании онкобелка E7 в группах исследования было выявлено, что высокая частота онкобелка E7 была обнаружена у ВПЧ-позитивных женщин с доброкачественными заболеваниями ШМ, а максимальная – у пациенток с неоплазией ШМ (в группах исследования – IA (АПК, ВПЧ-) – 3 (8,8%), IB(АПК, ВПЧ+) – 5 (27,8%), IIА (РК, ВПЧ-) – 3 (8,1%), IIВ(РК, ВПЧ+) – 7 (35,0%), III(РК, CIN, ВПЧ+) – 22 (73,3%) соответственно).

При исследовании уровня экспрессии онкобелка E7 показатели в группах составили 0,09 (0,07-0,14); 0,19 (0,16-0,44); 0,07 (0,05-0,11); 0,19 (0,18-0,46) и 0,21 (0,18-0,49) соответственно (табл. 21).

Таблица 21

Показатели экспрессии онкобелка E7 у пациенток с патологией шейки матки

Группы	I группа		II группа		III группа РК, CIN, ВПЧ (+) (n=30)
	IA АПК, ВПЧ(-) (n=34)	IB АПК, ВПЧ(+) (n=18)	IIА РК, ВПЧ(-) (n=37)	IIВ РК, ВПЧ(+) (n=20)	
	1	2	3	4	
Уровень онкобелка E7 Me Q (25-75%)	0,09 (0,07-0,14) U* ^{2,4} U** ⁵	0,19 (0,16-0,44) U* ^{1,3}	0,07 (0,05-0,11) U* ^{2,4} U** ⁵	0,19 (0,18-0,46) U* ^{1,3}	0,21 (0,18- 0,49)
Оптическая плотность критическая Me Q (25-75%)	0,14 (0,14-0,20)	0,14 (0,14-0,20)	0,14 (0,14-0,20)	0,14 (0,14-0,20)	0,14 (0,14-0,20)

Примечания: Краскела-Уолиса, (Хи-квадрат): 33,076 (p<0,001) во всех пяти группах;
Манн-Уитни (U):
**p<0,01 АПК, ВПЧ(-); РК, ВПЧ(-) и РК, CIN, ВПЧ (+) по сравнению к АПК, ВПЧ(+); РК, ВПЧ(+)
и РК, CIN, ВПЧ (+) группам;
*p<0,05 АПК, ВПЧ(+)
и РК, ВПЧ(+)
по сравнению к АПК, ВПЧ(-) и **p<0,01 РК, ВПЧ(-) группам;

Установлено, что статистически значимое повышение экспрессии онкобелка E7 наблюдали в группе с неоплазией ШМ – III (РК, CIN, ВПЧ+) 0,21 (0,18-0,49) при сравнении с группами IA (АПК, ВПЧ-) и IIА (РК, ВПЧ-) ($p^{1,3-5} < 0,01$), в IB (АПК, ВПЧ+) и IIВ(РК, ВПЧ+) при сравнении с группами IA (АПК, ВПЧ-) и IIА (РК, ВПЧ-) показатели также имели статистически значимое повышение, от групп пациенток, не имеющих ВПЧ ($p^{1,3-2,4} < 0,05$).

Таким образом, повышенная экспрессия онкобелка E7 в группе с цервикальными неоплазиями при высоком уровне вирусной нагрузки прогностически неблагоприятна, так как является патогенетическим звеном интеграции вируса в клеточный геном. Высокий уровень инфицированности урогенитальными инфекциями (*Streptococcus agalactia*, хламидиоз, трихомониаз, ВПЧ 16 типа и сочетание 2-х и более типов ВПЧ) и развитие хронического цервицита являются факторами прогрессирования неоплазии.

При расширенной кольпоскопии выявлены аномальные кольпоскопические картины I степени (слабовыраженное поражение), II степени (выраженное поражение), неспецифические признаки (лейкоплакия, йоднегативные участки), определены другие кольпоскопические картины (воспаление, последствия ранее проведенного лечения, эктоцервикальный эндометриоз), а также ЗТ I, II типа (при полной и частичной визуализации границы между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием), III типа (не визуализировалась граница между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием) (табл. 22).

В IA (АПК, ВПЧ-), IB (АПК, ВПЧ+), IIA (РК, ВПЧ-), IIB (РК, ВПЧ+) группах чаще определяли аномальные кольпоскопические картины I степени ($p^{2,3,4-5} < 0,05$, $p^{1-2,3,4,5} < 0,05$).

Среди поражений легкой степени наблюдали тонкий АБЭ с неровными нечеткими краями, нежную мозаику, нежную пунктацию. У всех пациенток сочетались различные аномальные и другие кольпоскопические картины (воспаление, йод-негативные зоны, эктоцервикальный эндометриоз, лейкоплакия) в разных комбинациях.

Кольпоскопические картины выраженного поражения и подозрительные на инвазию в нашем исследовании встречались в группе с цервикальными неоплазиями. Картины выраженного поражения выявлены в этой группе с частотой 90,0%(27), атипические сосуды 13,3%(4) ($p^{1,2,3,4-5} < 0,05$). Неспецифические признаки без статистической значимости встречались у всех

пациенток, среди них: лейкоплакия 14,7%, 22,2%, 18,9%, 15,0%, 10,0% ($p > 0,05$), йоднегативная зона 97,1%, 100,0%, 86,5%, 100,0%, 93,3% ($p^{2,4-3,5} < 0,05$).

Таблица 22

Результаты кольпоскопического исследования у женщин с патологией шейки матки до физиохирургического лечения (абс., %)

Группы Кольпоскопическая картина	I группа		II группа		III группа
	IA АПК, ВПЧ - (n=34)	IB АПК, ВПЧ + (n=18)	IIA РК, ВПЧ - (n=37)	IIB РК, ВПЧ + (n=20)	
	1	2	3	4	5
ЗТ I типа	29 (85,3%)* ^{3,4,5}	16 (88,9%)* ^{3,4,5}	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ЗТ II типа	5 (14,7%)* ^{3,5}	2 (11,1%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
ЗТ III типа	0(0,0%)* ^{3,4,5}	0(0,0%)* ^{3,4,5}	37(100,0%)	20(100,0%)	30(100,0%)
Аном.КС картины из них:	34(100,0%)	18(100,0%)	37(100,0%)	20(100,0%)	30(100,0%)
I степени (слабовыраженное поражение: нежная мозаика, нежная пунктация, тонкий АБЭ)	29 (85,3%)* ^{2,3,4,5}	18 (100,0%)	37 (100,0%)	20 (100,0%)	3 (10,0%)* ^{2,3,4}
II степени (выраженное поражение: грубая мозаика, грубая пунктация, плотный АБЭ)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	27 (90,0%)* ^{1,2,3,4}
Неспецифические признаки (в т.ч.: лейкоплакия, йоднегативная зона)	34(100,0%) 5(14,7%) 33 (97,1%)	18 (100,0%) 4(22,2%) 18 (100,0%)* ^{3,5}	37(100,0%) 7(18,9%) 32 (86,5%)	20(100,0%) 3(15,0%) 20 (100,0%)* ^{3,5}	30(100,0%) 3(10,0%) 28 (93,3%)
Подозрение на инвазию (атипичные сосуды)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (13,3%)* ³
Другие КС картины (воспаление, последствия ранее проведенного лечения, эндометриоз)	34 (100,0%)	18 (100,0%)	37 (100,0%)	20 (100,0%)	30 (100,0%)
Примечание: Фишер (φ). *- различия статистически значимы между группами ($p < 0,05$)					

Таким образом, аномальные кольпоскопические картины имели место у всех пациенток, при этом картины выраженного поражения встречались только в группе с цервикальной неоплазией, что подтверждает повреждения в эпителии при интеграции ВПЧ и отражает механизмы формирования тяжелой патологии эпителия ШМ.

При цитологическом исследовании мазки воспалительного характера встречались в группах исследования с частотой 97,1%, 88,9%, 94,5%, 95,0%, 0,0% ($p^{5-1,2,3,4} < 0,05$) (табл. 23).

Таблица 23

Результаты цитологического исследования у женщин с патологией шейки матки (абс., %)

Группы Цитологические заключения	I группа		II группа		III группа III PK, CIN, ВПЧ (+) (n=30)
	IA АПК, ВПЧ (-) (n=34)	IB АПК, ВПЧ (+) (n=18)	IIA PK, ВПЧ (-) (n=37)	IIB PK, ВПЧ (+) (n=20)	
	1	2	3	4	
NILM	33 (97,1%)	16 (88,9%)	37 (100,0%)* ²	19 (95,0%)	0 (0,0%)* ^{1,2,3,4}
Из них: воспаление	33 (97,1%)	16 (88,9%)	35 (94,5%)	19 (95%)	0 (0,0%)* ^{1,2,3,4}
ASCUS	1 (2,9%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)
LSIL	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
HSIL	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)* ^{1,2,3,4}

Примечание: Фишер (φ). * - различия статистически значимы между группами ($p < 0,05$)

В нашем исследовании поражения тяжелой (HSIL) степени встречались только в группе с цервикальной неоплазией 100,0% ($p^{5-1,2,3,4} < 0,05$). Заключения ASCUS встречались у пациенток IA (АПК, ВПЧ-), IB (АПК, ВПЧ+), IIB (PK, ВПЧ+) групп 2,9%, 11,1%, 5,0%, что соответствует изменениям более выраженным, чем реактивные, но менее выраженным, чем LSIL ($p > 0,05$).

Интерпретация цитологического мазка проводилась при условии его удовлетворительности.

Таким образом, результаты тяжелого поражения при цитологическом исследовании демонстрировали цитопатический эффект, интеграцию ВПЧ с потерей контроля пролиферации и апоптоза.

Гистологическое исследование было конечным этапом диагностики (табл. 24). При гистологическом исследовании ШМ с высокой частотой определялись признаки хронического цервицита у 85,3%, 77,8%, 89,2%, 75,0%, 50,0% пациенток ($p^{1,3,4-5} < 0,05$).

Таблица 24

**Результаты гистологического исследования биоптатов шейки матки
до и во время оперативного лечения (абс., %)**

Группы	I группа		II группа		III группа III PK, CIN, ВПЧ + (n=30)
	IA АПК, ВПЧ - (n=34)	IB АПК, ВПЧ + (n=18)	IIA PK, ВПЧ - (n=37)	IIB PK, ВПЧ + (n=20)	
	1	2	3	4	
Лейкоплакия	5(14,7%)	4(22,2%)	4(10,8%)	5(25,0%)	3(10,0%)
Койлоцитоз, плоская папиллома	0 (0,0%)* ^{2,4,5}	18 (100,0%)	0 (0,0%)* ^{2,4,5}	20 (100,0%)	16 (53,3%)* ^{1,2,3,4}
Хр. цервицит	29(85,3%)	14 (77,8%)	33 (89,2%)	15 (75,0%)	15 (50,0 %)* ^{1,3,4}
Цервикальная эктопия, без признаков репарации	3(8,8%)	1(5,6%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Цервикальная эктопия с плоскоклеточной метаплазией	26(76,5%)	10(55,6%)	27(73,0%)	12(60,0%)	14 (46,7%)* ^{1,3}
CIN II	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	20(66,7%)* ^{1,2,3,4}
CIN III	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	10(33,3%)* ^{1,2,3,4}

Примечание: Фишер (φ). *- различия статистически значимы между группами (p<0,05)

Характерными признаками хронического цервицита явились субэпителиальная инфильтрация лимфоцитами вплоть до формирования лимфоидных фолликулов и плазмócитами, наличие полнокровных сосудов.

В эпителии ШМ наряду с дистрофическими изменениями наблюдалась пролиферация и гиперплазия клеток, в отдельных случаях гиперкератоз и акантоз, плоскоклеточная метаплазия цервикального эпителия. В большей части случаев хронический цервицит сопровождался цервикальной эктопией в сочетании с плоскоклеточной метаплазией и реже с цервикальной эктопией без признаков репарации, в отдельных случаях имела место простая лейкоплакия. По частоте лейкоплакии не выявлено статистически значимых отличий показателей – 14,7%, 22,2%, 10,8%, 25,0%, 10,0% (p>0,05). CIN II, III в группе с цервикальной неоплазией составили 66,7%, 33,3% соответственно (p^{1,2,3,4-5}<0,05). У пациенток с клинически подтвержденным инфицированием ВПЧ, при исследовании биоптатов ШМ морфологически определялись койлоцитоз, гиперкератоз, паракератоз, акантоз и плоская папиллома с частотой 100,0%, 100,0%, 53,3% в IB (АПК, ВПЧ+), IIB (PK, ВПЧ+), III (PK, CIN, ВПЧ+) группах

соответственно ($p^{1,3-2,4,5} < 0,05$, $p^{1,2,3,4-5} < 0,05$). Мы наблюдали совпадение результатов ВПЧ-тестирования и соответствующего гистологического заключения у всех пациентов, инфицированных ВПЧ, в то время как результаты кольпоскопического исследования не были патогномоничными, что подтверждает данные литературы [87, 88].

Таким образом, можно сделать вывод, что в отношении диагностики ВПЧ-инфекции более информативными по сравнению с кольпоскопией оказались цитологический и гистологический методы.

3.2.1. Особенности применения радиоволновой конизации и аргоноплазменной коагуляции в комплексном лечении женщин с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки

Представлены результаты лечения 139 пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями ШМ, пролеченными с использованием АПК, радиохирургии в условиях наличия ПВИ и в ее отсутствии. В ходе исследования проводилась оценка процедуры АПК, особенности эпителизации. Оценивалась болезненность АПК, наличие осложнений при проведении процедуры коагуляции и в послеоперационном периоде. Оценивался ВПЧ-статус после проведенного лечения.

Особенности заживления шейки матки после аргоноплазменной коагуляции и радиохирургического лечения. Пациенткам IA (АПК, ВПЧ-) и IB (АПК, ВПЧ+) групп была проведена АПК, с учетом наличия доброкачественного процесса и визуализации границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием (ЗТ I, II типа).

Больным IIА (РК, ВПЧ-), IIВ (РК, ВПЧ+) и III (РК, CIN, ВПЧ+) групп в условиях отсутствия визуализации границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием (ЗТ III типа) с соблюдением принципов онкологической настороженности была проведена РК. Учитывая наличие хронических воспалительных заболеваний урогенитальной области в анамнезе

и при общем высоком уровне урогенитальных инфекций, в том числе ВПЧ, считается патогенетически оправданным применение вспомогательной иммунотерапии инозином пранобексом на фоне традиционных методов лечения ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи. Данные подходы согласуются с другими исследованиями [30,40]. Перед деструкцией всем пациенткам, инфицированным ВПЧ, проведено лечение инозином пранобексом (1g×3 р.д. по 28 дневной схеме), интерферонотерапия местно. При проведении АПК женщинам IA (АПК, ВПЧ-) и IB (АПК, ВПЧ+) групп обезболивание не требовалось, так как у всех пациенток отсутствовали болезненные ощущения. При использовании методики инфилтративной анестезии перед РК путем инъекции 2мл 2% раствора лидокаина на 9, 12, 3, 6 часах ШМ обезболивающий эффект был достаточным. Использование интрацервикальных инъекций анестетиков считается оптимальной анестезией при данном виде вмешательств, согласно данным Кокрановской библиотеки (2012) [171]. Особенности регенеративных процессов оценивали на 7, 14, 30, 45 сутки при кольпоскопическом исследовании (табл. 25).

Через 6 месяцев проводили контроль цитологического исследования и кольпоскопии, ВПЧ-тестирование.

В группах IA (АПК, ВПЧ-), IB (АПК, ВПЧ+), IIА (РК, ВПЧ-), IIВ (РК, ВПЧ+) кровотечений не возникало ни во время проведения АПК и РК, ни в послеоперационном периоде. В группе с цервикальной неоплазией имело место кровотечение при проведении РК у одной пациентки, потребовавшее госпитализации в гинекологическое отделение, где было купировано наложением шва на ШМ. В отличие от формирующегося процесса вследствие электрохирургических воздействий, которые были оценены по результатам ретроспективного исследования, после АПК и радиохимиургических вмешательств образуется фибриновая пленка, более эластичная и тонкая. Это можно объяснить минимальным повреждением тканей без карбонизации, отсутствием глубокого некроза.

Таблица 25

Сроки эпителизация шейки матки, ранние и поздние осложнения в группах проспективного исследования после АПК и РК (абс., %)

Группы	I группа		II группа		III группа
	IA АПК,ВПЧ - (n=34)	IB АПК,ВПЧ + (n=18)	IIA РК,ВПЧ - (n=37)	IIB РК,ВПЧ + (n=20)	РК,СIN, ВПЧ + (n=30)
	1	2	3	4	5
7 сутки (отторжение фибриновой пленки)	20 (58,8%)* ⁴ ** ⁵	10 (55,6%)* ⁵	16 (43,2%)	7 (35,0%)	9 (30,0%)
14 сутки -полное перекрытие метапластическим эпителием;	22 (64,7%)* ^{4,5}	9 (50,0%)	22 (59,5%)	8 (40,0%)	13 (43,3%)
-частичное заполнение метапластическим эпителием	12 (35,3%)* ^{4,5}	9 (50,0%)	15 (40,5%)	12 (60,0%)	17 (56,7%)
Эпителизация к 30дню	29 (85,3%)* ^{2,4,5}	10 (55,6%)	27 (72,9%)* ^{4,5}	8 (40,0%)	11 (36,7%)
Эпителизация к 45 дню	34 (100,0%)* ⁵	18 (100,0%)* ⁵	37 (100,0%)* ⁵	20 (100,0%)* ⁵	27 (90,0%)
Эпителизация свыше 45 дней	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	3(10,0%)
Рецидивы	0(0,0%)	1(5,6%)	0(0,0%)	1(5,0%)	3(10,0%)
Ранние осложнения	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(3,3%)
Поздние осложнения	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(3,3%)
Примечание: Фишер (φ) * - различия статистически значимы между группами (p<0,05); ** - различия статистически значимы между группами (p<0,01);					

Однако после РК отторжение фибриновой пленки, эпителизация происходили медленнее, чем после АПК.

Несмотря на атравматичность радиохирургической раны при холодном резании, РК с соблюдением принципа онкологического радикализма предполагает иссечение 2/3 ШМ, а при АПК проводится только коагуляция эпителия на глубину 3 мм, соответственно отличаются и сроки заживления. К 7 дню быстрее произошло отторжение фибриновой пленки у 20(58,8%) пациенток без ВПЧ, пролеченных АПК, и 10(55,6%) пациенток с ВПЧ, пролеченных АПК, при сравнении с ВПЧ-положительными пациентами, пролеченными методом радиоволновой хирургии IIB (РК, ВПЧ+) и III (РК, СIN, ВПЧ+) групп 7(35,0%) и 9(30,0%) соответственно ($p^{1-4}<0,05$, $p^{1-5}<0,01$, $p^{2-5}<0,05$). Заметен был начальный процесс эпителизации под тонкой фибриновой

пленкой, проявляющийся розоватыми зонами по периферии. Отторжение фибриновой пленки происходило с периферии, обнажая множественные участки эпителизации. Мы наблюдали умеренный после РК, а после АПК - скудный слизистый экссудат. После РК у 4(10,8%) IA (РК, ВПЧ-) группы, у 2(10,0%) IB (РК, ВПЧ+) группы и 4(13,3%) III (РК, CIN, ВПЧ+) группы после отторжения фибриновой пленки наблюдались «мажущие» выделения ($p > 0,05$). Это выгодно отличает вышеуказанные методы от электрохирургии, когда раневой экссудат более обильный, вначале сукровичного характера, а после отторжения струпа усиливался и становился кровянистым. Так, по результатам ретроспективного исследования, у 7(4,6%) пациенток после электрохирургического воздействия наблюдалось кровотечение после отхождения струпа. В литературе есть указания на характерные особенности лейкоцитарной инфильтрации после электрохирургии и радиохимирургии [63]. После РК лейкоцитарная инфильтрация выражена слабо, восстанавливается микробиоценоз путем замещения условно-патогенной флоры лактобациллами. После диатермокоагуляции (21-й день) во всех отделах раневого дефекта преобладает лейкоцитарная инфильтрация, обильна условно-патогенная флора, регенераторные процессы сопоставимы с таковыми на 7 сутки после РК. Показано, что процесс отторжения фибриновой пленки является важным для качественной эпителизации без формирования рубцов. Когда фибриновая пленка подвергается аутолизу и отторгается, оставшийся дефект заполняется грануляционной тканью, часть фибрина организуется, прорастая соединительной тканью, и образуются рубцы. Сглаживание дна раны после отхождения фибриновой пленки и почти полное заполнение раневого дефекта метапластическим эпителием наблюдали на 14 сутки более чем у половины пациенток IA (АПК, ВПЧ-), IB (АПК, ВПЧ+), IA (РК, ВПЧ-) 22(64,7%), 9(50,0%), 22(59,5%) пациенток ($p^{1-4,5} < 0,05$). Медленнее шли процессы заживления в группах ВПЧ-позитивных пациенток после РК. Частичное заполнение раневого дефекта (преимущественно по периферии) на 14 сутки

чаще наблюдали у ВПЧ-положительных пациенток после РК во IIВ (РК, ВПЧ+) и III (РК, CIN, ВПЧ+) группах 12(60,0%) и 17(56,7%) соответственно со статистически значимыми различиями по отношению к группе женщин, пролеченным АПК при отрицательном ВПЧ – 12(35,3%) ($p^{1-4,5} < 0,05$).

Лучший результат по эпителизации к 30 дню наблюдали после АПК в IA (АПК, ВПЧ-) группе – 29(85,3%), более медленной была эпителизация к 30 дню после АПК у ВПЧ-положительных пациенток группы IB (АПК, ВПЧ+) – 10(55,6%) ($p^{1-2,4,5} < 0,01$). При сравнении эпителизации к 30 дню в группах после РК достоверно медленнее шла эпителизация у ВПЧ-положительных пациенток IIВ (РК, ВПЧ+) и III (РК, CIN, ВПЧ+) групп 8(40,0%) и 11(36,7%) ($p^{4,5-3} < 0,01$). Это подтверждает данные других исследователей о более медленных процессах заживления у пациенток с положительным ВПЧ-статусом, что связано с иммуносупрессией, нарушением клеточных механизмов контроля пролиферации и апоптоза [49].

К 45 дню произошла эпителизация ШМ у пациенток всех групп с доброкачественными заболеваниями ШМ ($p^{1,3-5} < 0,01$, $p^{2,4-5} < 0,05$). Свыше 45 дней продолжалась эпителизация у 3(10,0%) пациенток группы с цервикальными неоплазиями ($p > 0,05$) (рис 11).

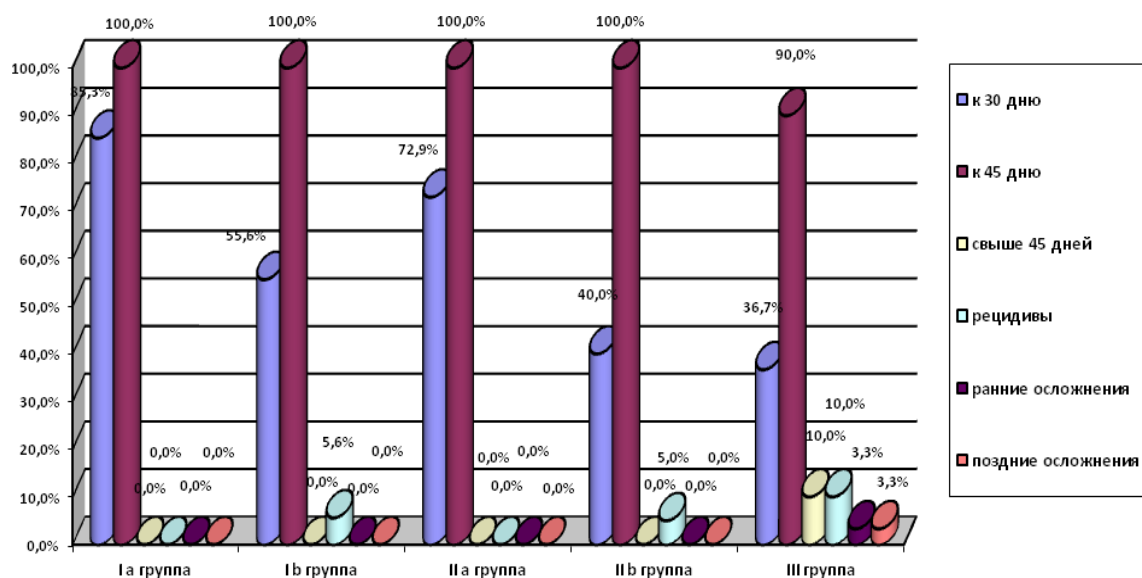


Рис. 11. Эпителизация шейки матки, рецидивы, ранние и поздние осложнения в группах проспективного исследования после АПК и РК

Полученные в ходе нашего исследования результаты подтверждают данные других исследователей о быстром заживлении после радиохирургии и АПК [48, 49, 63, 69, 99].

Следует отметить, что все рецидивы наблюдались у ВПЧ-инфицированных пациенток с клинически значимой и повышенной вирусной нагрузкой, а также при обнаружении в материале обследования онкобелка E7. В IB (АПК, ВПЧ+), IIB (РК, ВПЧ+), III (РК, CIN, ВПЧ+) группах частота рецидивов составила 1(5,6%), 1(5,0%), 3(10,0%) ($p>0,05$). Ранние и поздние осложнения отсутствовали во всех группах, кроме группы с цервикальной неоплазией. Из ранних осложнений в группе с цервикальной неоплазией при проведении РК выявлен один случай кровотечения (3,3%), потребовавший госпитализации пациентки, и один случай поздних осложнений (3,3%) с формированием эктоцервикального эндометриоза.

Таким образом, проведение АПК сопровождается более быстрыми процессами заживления, чем после РК, отсутствием ранних и поздних осложнений, при этом у пациенток с положительным ВПЧ-статусом отмечено более медленное отторжение фибриновой пленки, очищение раны и эпителизация, имелся один рецидив (5,6%). Проведение РК сопровождается более медленной, чем после АПК эпителизацией. При носительстве ВПЧ отмечено удлинение сроков эпителизации, рецидивирование, наличие ранних и поздних осложнений, что указывает на этиологическую роль ВПЧ-инфекции в удлинении этапов репарации на фоне нарушенного иммуногенеза.

Оценка ВПЧ-статуса после использования методов аргоноплазменной коагуляции и радиохирургического лечения. При контроле ВПЧ-статуса через 6 месяцев после АПК и радиохирургического лечения ВПЧ не был выявлен в группах исследования: в IB (АПК, ВПЧ+) у 15(83,3%) женщин, IIB (РК, ВПЧ+) у 19(95,0%) пациенток, III (РК, CIN, ВПЧ+) у 27(90,0%) пациенток без статистической значимости отличий показателя ($p>0,05$). При негативном результате лечения до его проведения все пациентки

имели положительные результаты исследования на онкобелки E7. В IB (АПК, ВПЧ+) группе осталось после лечения 3-и ВПЧ-положительных пациентки: ВПЧ-16 – 2 пациентки, у первой вирусная нагрузка до и после лечения составила – 4,1 и 3,6 lg на 10^5 клеток, у второй – 4,2 и 4,4 lg на 10^5 клеток, третья пациентка с ВПЧ-18 с вирусными нагрузками 5,1 и 4,2 lg на 10^5 клеток. В группе IB (РК, ВПЧ+) одна пациентка с ВПЧ-16 имела вирусную нагрузку до и после лечения 5,2 и 4,3 lg соответственно. В III группе 3(10,0%) пациентки ВПЧ-положительные после лечения: две пациентки с ВПЧ-16, у первой вирусная нагрузка до и после лечения составила – 4,9 и 6,3 lg на 10^5 клеток, у второй – 4,7 и 5,4 lg на 10^5 клеток, третья пациентка с ВПЧ-18 с вирусными нагрузками 3,6 и 3,7 lg на 10^5 клеток до и после лечения соответственно. Вирусная нагрузка, таким образом, осталась клинически значимой у 5 пациенток и высокой у 2 пациенток с ВПЧ(+) 16 и 18 типов, из них 2 пациентки имели отрицательный результат лечения на фоне неоплазии ШМ. ВПЧ-тест считают надежным диагностическим критерием излеченности CIN II/III, при этом чувствительность ВПЧ-теста в идентификации остаточных/рецидивных CIN II/III и прогностическая ценность негативного результата превосходят цитологический контроль [81]. Результаты ВПЧ-типирования через 6 месяцев после лечения представлены в таблице 26.

При проведении контроля ВПЧ-типирования в IB (АПК, ВПЧ+) группе выявили статистически значимые различия в отношении ВПЧ-16 (ϕ 4,1; $p < 0,01$), в группе IB (РК, ВПЧ+) в отношении ВПЧ-16,18 (ϕ 5,5; $p < 0,01$; ϕ 2,2; $p < 0,05$), в III (РК, CIN, ВПЧ+) группе в отношении ВПЧ-16, 18 (ϕ 5,7; $p < 0,01$; ϕ 2,8; $p < 0,01$), по остальным типам ВПЧ без статистической значимости в группах ($p > 0,05$).

Таким образом, снижения наиболее значимых типов ВПЧ удалось добиться в группах: при ВПЧ-16 в IB (АПК, ВПЧ+) группе – в 6,5 раз, IB (РК, ВПЧ+) группе – в 15,0 раз, III (РК, CIN, ВПЧ+) группе – в 10,5 раз, при ВПЧ-18 в IB (АПК, ВПЧ+) группе – в 3,0 раза, IB (РК, ВПЧ+) группе – полностью, III

(РК, CIN, ВПЧ+) группе – в 8,0 раз без статистических отличий показателей ($p>0,05$).

Таблица 26

Результаты ВПЧ-типирования пациенток через 6 месяцев после лечения (абс., %)

Типы ВПЧ	IV ВПЧ + (n=18)		Ф, р	IIВ ВПЧ + (n=20)		Ф, р	III ВПЧ + (n=30)		Ф, р
	До	После		До	После		До	После	
16	13 (72,2%)	2 (11,1%)	$\varphi=4,1$ $p<0,01$	15 (75,0%)	1 (5,0%)	$\varphi=5,5$ $p<0,01$	21 (70,0%)	2 (6,7%)	$\varphi=5,7$ $p<0,01$
18	3 (16,7%)	1 (5,6%)	$\varphi=1,1$ $p>0,05$	6 (30,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=2,2$ $p<0,05$	8 (26,7%)	1 (3,3%)	$\varphi=2,8$ $p<0,01$
31	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	4 (13,3%)	0 (0,0%)	$\varphi=1,5$ $p>0,05$
33	1 (5,6%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	1 (5,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	4 (13,3%)	0 (0,0%)	$\varphi=1,5$ $p>0,05$
35	1 (5,6%)	0 (0,0%)	$\varphi=1,4$ $p>0,05$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	2 (6,7%)	0 (0,0%)	$\varphi=0,6$ $p>0,05$
39	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	3 (10,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=1,1$ $p>0,05$
45	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	1 (5,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$
52	1 (5,6%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	2 (10,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0,6$ $p>0,05$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$
53	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	1 (3,3%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$
59	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	1 (3,3%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$
68	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$	2 (10,0%)	0 (0,0%)	$\varphi=0,6$ $p>0,05$	1 (3,3%)	0 (0,0%)	$\varphi=0$ $p>0,05$

Примечание: Фишер (φ): различия статистически значимы между группами ($p<0,05$);
- различия статистически значимы между группами ($p<0,01$);
- различия статистически незначимы между группами ($p>0,05$).

Лучший результат по данному признаку получили в IIВ (РК, ВПЧ+) группе. Отсутствие полного эффекта излечения от ВПЧ может быть связано с персистенцией вируса рядом с участком поражения в неизменном эпителии ШМ, который не подвергался деструкции или иссечению при хирургическом воздействии [49, 124].

У пациенток, инфицированных ВПЧ-инфекцией, при оценке патогенетических механизмов заживления после хирургического вмешательства на ШМ, лечебные мероприятия проведены на фоне интеграции

вируса в клеточный геном при его переходе с эписомальной стадии развития в интегративную.

При скомпроментированной системе контроля клеточного цикла, происходит замедление дифференцировки эпителиоцитов, персистенция клеток с нарушенной репликацией в фазе пролиферации. Длительная персистенция приводит к ускользанию вируса от иммунного надзора, поэтому спонтанная ремиссия маловероятна, а лечение не всегда эффективно.

3.2.2. Сравнительная характеристика результатов контрольной кольпоскопии и цитологического исследования до лечения и через 6 месяцев после аргонноплазменной коагуляции и радиохирургического лечения у пациенток с положительным и отрицательным ВПЧ-статусом

После лечения наблюдались больше нормальных кольпоскопических картин в группах АПК и РК без ВПЧ (34(100,0%), 17(94,4%), 37(100,0%), 19(95,0%), 27(90,0%) ($p^{1,3-5} < 0,01$; $p^{2-3} < 0,05$) (табл. 27).

При сравнительном анализе нормальных кольпоскопических картин до и после лечения во всех группах выявлены статистически значимые различия (ϕ 11,5, $p < 0,01$; ϕ 6,6, $p < 0,01$; ϕ 12,1, $p < 0,01$; ϕ 7,1, $p < 0,01$; ϕ 8,3, $p < 0,01$).

Результаты контрольных кольпоскопий свидетельствуют об отсутствии грубого рубцевания на ШМ во всех группах.

Аномальные кольпоскопические картины после лечения в виде слабовыраженного поражения (I степени) наблюдали у 1(5,6%) пациентки IB (АПК, ВПЧ+) и 1(5,0%) пациентки IB (РК, ВПЧ+) группы ($p > 0,05$), в виде йоднегативных участков у 3(10,0%) ВПЧ-позитивных после лечения женщин III (РК, CIN, ВПЧ+) группы ($p > 0,05$). Другие кольпоскопические картины после лечения (воспаление, эктоцервикальный эндометриоз, последствия ранее проведенного лечения) наблюдали в IB, IB (РК, ВПЧ+), III (РК, CIN, ВПЧ+) группах 1(5,6%), 1(5,0%), 3(10,0%) ($p > 0,05$). По одному случаю

воспалительного процесса на ШМ в IB (АПК, ВПЧ+), IB (РК, ВПЧ+) группах, два случая воспаления и один с эктоцервикальным эндометриозом, последствиями ранее проведенного лечения в III (РК, CIN, ВПЧ+) группе.

Таблица 27

Результаты контрольных кольпоскопий до лечения и через 6 месяцев после лечения (абс., %)

Группы		Нормальная КС	Аномальная КС	Iст	IIст	Неспецифические признаки	Подозрение на инвазию	Другая КС
IA ¹ АПК ВПЧ- (n=34)	До	0 (0,0%)	34 (100,0%)	29 (85,3%)	0 (0,0%)	34 (100,0%)	0 (0,0%)	34 (100%)
	После	34 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	p, φ	p<0,01 φ=11,5	p<0,01 φ=11,5	p<0,01 φ=8,3	p>0,05	p<0,01 φ=11,5	p>0,05	p<0,01 φ=11,5
IB ² АПК, ВПЧ+ (n=18)	До	0 (0,0%)	18 (100,0%)	18 (100,0%)	0 (0,0%)	18 (100,0%)	0 (0,0%)	18 (100,0%)
	После	17 (94,4%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)
	p, φ	p<0,01 φ=6,6	p<0,01 φ=7,9	p<0,01 φ=7,9	p>0,05	p<0,01 φ=7,9	p>0,05	p<0,01 φ=7,9
IIA ³ РК, ВПЧ- (n=37)	До	0 (0,0%)	37 (100%)	37 (100%)	0 (0,0%)	37 (100%)	0 (0,0%)	37 (100,0%)
	После	37 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	p, φ	p<0,01 φ=12,1	p<0,01 φ=12,1	p<0,01 φ=12,1	p>0,05	p<0,01 φ=12,1	p>0,05	p<0,01 φ=12,1
IIB ⁴ РК, ВПЧ+ (n=20)	До	0 (0,0%)	20 (100,0%)	20 (100,0%)	0 (0,0%)	20 (100,0%)	0 (0,0%)	20 (100,0%)
	После	19 (95,0%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)
	p, φ	p<0,01 φ=7,1	p<0,01 φ=8,5	p<0,01 φ=8,5	p>0,05	p<0,01 φ=8,5	p>0,05	p<0,01 φ=8,5
III ⁵ РК, ВПЧ+, CIN (n=30)	До	0 (0,0%)	30 (100,0%)	3 (10,0%)	27 (90,0%)	30 (100,0%)	4 (13,3%)	30 (100,0%)
	После	27 (90,0%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	3 (10,0%)
	p, φ	p<0,01 φ=8,3	p<0,01 φ=9,7	p>0,05	p<0,01 φ=8,3	p<0,01 φ=9,7	p>0,05	p<0,01 φ=9,7
Примечание: Фишер (φ) - различия статистически значимы между группами (p<0,05); - различия статистически значимы между группами (p<0,01); - различия статистически незначимы между группами (p>0,05).								

Таким образом, произошло снижение количества аномальных кольпоскопических картин после лечения в IB (АПК, ВПЧ+) группе в 18,0 раз, IB (РК, ВПЧ+) группе в 20,0 раз, в III (РК, CIN, ВПЧ+) группе в 10,0 раз.

Через 6 месяцев после лечения при контроле цитологического исследования мазки были негативны в отношении интраэпителиального

поражения или злокачественности без признаков воспаления у 96,4% (100,0%-90,0%) пациенток ($p^{1,3-5} < 0,01$; $p^{2-3} < 0,05$).

Цитология с признаками воспаления была выявлена в IB (АПК, ВПЧ+), IB (РК, ВПЧ+), III (РК, CIN, ВПЧ+) группах у 1(5,6%), 1(5,0%), 1(3,3%) пациенток ($p > 0,05$), все пациентки с оставшимся положительным после лечения ВПЧ-статусом. По одному заключению ASCUS и LSIL получили у ВПЧ(+) пациенток группы с цервикальной неоплазией ($p > 0,05$).

Суммарный сравнительный анализ показал статистически значимые различия по результатам цитологического исследования до и после лечения в группах IA (АПК, ВПЧ-) 33(97,1%) и 0(0,0%), IB (АПК, ВПЧ+) 16(88,9%) и 1(5,6%), IIА (РК, ВПЧ-) 35(94,5%) и 0(0,0%), IB (РК, ВПЧ+) 19(95,0%) и 1(5,0%) группах в отношении цитологической нормы с признаками воспаления (ϕ 10,1; $p < 0,01$; ϕ 5,9; $p < 0,01$; ϕ 10,1; $p < 0,01$; ϕ 7,1; $p < 0,01$) (табл. 28).

В группе с цервикальной неоплазией цитологический контроль на фоне проведенного лечения показал регресс HSIL со 100,0% до 0,0%, что имело статистическую значимость для HSIL (ϕ 10,7; $p < 0,01$).

Подводя итоги данной главы, следует отметить, что у женщин после АПК быстрее произошло отторжение фибриновой пленки к 7 дню у 20 (58,8%) пациенток IA (АПК, ВПЧ-) и 10 (55,6%) пациенток IB (АПК, ВПЧ+) группы при сравнении с ВПЧ-положительными пациентами, пролеченными методом радиоволновой хирургии группы IB (РК, ВПЧ+) – 7 (35,0%), III (РК, CIN, ВПЧ+) – 9 (30,0%), в группе IIА (РК, ВПЧ-) – 16 (43,2%) ($p^{1-4} < 0,05$, $p^{1-5} < 0,01$, $p^{2-5} < 0,05$). Лучший результат по эпителизации к 30 дню наблюдали в IA (АПК, ВПЧ-) группе – 29 (85,3%) ($p^{1-2,4,5} < 0,01$), в группе IB (АПК, ВПЧ+) - 10 (55,6%).

При сравнении эпителизации к 30 дню в группах после РК достоверно медленнее шла эпителизация у ВПЧ-положительных пациенток IB (РК, ВПЧ+) и III (РК, CIN, ВПЧ+) групп 8(40,0%) и 11(36,7%), в группе IIА (РК, ВПЧ-) – 27 (72,9%) ($p^{4,5-3} < 0,01$). К 45 дню произошла эпителизация ШМ у пациенток всех групп с доброкачественными заболеваниями ШМ ($p^{1,3-5} < 0,01$, $p^{2,4-5} < 0,05$).

Свыше 45 дней продолжалась эпителизация у 3 (10,0%) пациенток группы с цервикальной неоплазией ($p>0,05$).

Таблица 28

Результаты цитологического исследования до лечения и через 6 месяцев после лечения (абс., %)

Группы		NILM	Из них воспаление	ASCUS	LSIL	HSIL
IA ¹ АПК, ВПЧ- (n=34)	До	33 (97,1%)	33 (97,1%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	После	34 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	р, φ	$P>0,05$	$p<0,01$ $\phi=10,1$	$P>0,05$	$P>0,05$	$P>0,05$
IB ² АПК, ВПЧ+ (n=18)	До	16 (88,9%)	16 (88,9%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	После	18 (100,0%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	р, φ	$p<0,05$ $\phi=2,0$	$p<0,01$ $\phi=5,9$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
IIA ³ РК,ВПЧ- (n=37)	До	37 (100,0%)	35 (94,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	После	37 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	р, φ	$p>0,05$	$p<0,01$ $\phi=10,1$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
IIB ⁴ РК,ВПЧ+ (n=20)	До	19 (95,0%)	19 (95,0%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	После	20 (100,0%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	р, φ	$p>0,05$	$p<0,01$ $\phi=7,1$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
III ⁵ РК,ВПЧ+, CIN (n=30)	До	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)
	После	27 (90,0%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)
	р, φ	$p<0,01$ $\phi=8,3$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,01$ $\phi=10,7$
Примечание: Фишер (φ) - различия статистически значимы между группами ($p<0,05$); - различия статистически значимы между группами ($p<0,01$); - различия статистически незначимы между группами ($p>0,05$)						

ПВИ в нашем исследовании способствовала удлинению сроков эпителизации ШМ и возникновению рецидивов (в условиях значимой и высокой вирусной нагрузки). Частота излеченности ВПЧ в группах составила: в IB (АПК, ВПЧ+) – 15 (83,3%), в IIB (РК, ВПЧ+) – 19 (95%), в III (РК, CIN, ВПЧ+) – 27 (90,0%) пациенток ($p>0,05$). Снижение наиболее значимых типов ВПЧ удалось добиться во всех группах. Лучший результат по данному признаку получили в группе после РК с ВПЧ IIB (РК, ВПЧ+). В группе после АПК с ВПЧ IB (АПК, ВПЧ+) выявили после лечения 3 ВПЧ-позитивных

пациентки. В 2 случаях показатель вирусной нагрузки после лечения со снижением ВПЧ-16 – на 12 % и ВПЧ-18 – на 17%, в одном случае – без динамики. В группе после РК с ВПЧ ПВ(РК, ВПЧ+) одна пациентка с ВПЧ-16 после лечения имела снижение вирусной нагрузки на 17%. Только в группе с неоплазией ШМ на фоне ВПЧ(+) у 3 (10,0%) пациенток показатель ВПЧ оставался положительным после лечения с тенденцией к повышению вирусной нагрузки на 29%, 15% и 3%. Вирусная нагрузка, таким образом, осталась клинически значимой у 5 пациенток и высокой у 2 пациенток с ВПЧ(+), из них 2 пациентки с цервикальной неоплазией.

Представленные выше данные положительно характеризуют методы АПК и радиохирургии, как приемлемые для пациенток репродуктивного возраста (с учетом типа ЗТ, отсутствием или наличием несоответствия между гистологией и цитологией).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведенная работа посвящена вопросу – на основе углубленного анализа ведущих патогенетических факторов формирования доброкачественных и предраковых заболеваний ШМ оптимизировать диагностику и лечение этого контингента женщин с использованием радиоволновой конизации и аргоплазменной коагуляции.

В многочисленных работах показано, что своевременное лечение фоновой и предраковой патологии ШМ является действенной вторичной профилактикой РШМ. Среди множества факторов риска злокачественного цервикального процесса самым важным является персистирующая ПВИ. Интеграцию ВПЧ в клеточный геном, сопровождающуюся делецией гена E2 и гиперэкспрессией онкобелков E6, E7, считают ключевым моментом малигнизации [17, 81, 85, 102, 124]. Традиционные методы диагностики целесообразно дополнять исследованием экспрессии онкопротеина E7, что позволяет выделить группу риска, выявлять онкопатологию на начальных этапах развития и проводить контроль излеченности [91]. Хронический воспалительный процесс способствует продукции неспецифических защитных антимикробных оксидов, способных вызывать повреждения ДНК хозяина, приводящие к раку. Следовательно, ВПЧ является ведущим, но не единственным фактором канцерогенеза, важнейшие кофакторы – это влагалищный дисбиоз и цервицит, являющиеся предикторами онкопроцесса [59, 69, 78, 93, 113, 175]. При неэффективности консервативных методов лечения цервицита, особенно в условиях ПВИ, необходимо использовать деструктивные методы, приемлемые для амбулаторной гинекологии у женщин репродуктивного периода [76, 124].

При выполнении работы решены следующие задачи:

1. Изучить особенности течения заболеваний шейки матки на фоне применения физиохирургических методик (ретроспективное исследование).

2. Выявить ведущие этиологические и патогенетические факторы формирования доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки (проспективное исследование).

3. Выявить механизмы формирования порочных кругов патогенеза доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки.

4. Патогенетически обосновать перспективность использования радиоволновой конизации и аргоноплазменной коагуляции в комплексном лечении женщин с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки.

5. Разработать клинический протокол (алгоритм) диагностики и физиохирургического лечения пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки.

Учитывая цель и задачи работы, результаты проведенных исследований, представляется необходимым обсудить следующие основные положения диссертации:

1. Основой выбора метода коррекции и физиохирургического лечения патологии ШМ должны служить патогенетические факторы формирования патологии: хроническое воспаление, ВПЧ-статус женщины, уровень вирусной нагрузки, экспрессии онкобелка E7 и показатели микробиологического мониторинга на урогенитальные инфекции.

2. С учетом механизмов формирования порочного круга патогенеза у пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями ШМ в условиях ЗТ I, II типа (при полной и частичной визуализации границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием), аргоноплазменная коагуляция является эффективным методом лечения.

У женщин репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями ШМ в условиях зоны ЗТ III типа (при неудовлетворительной

визуализации границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием) и неопластическими процессами радиоволновая конизация является основным перспективным методом патогенетической коррекции, физиохирургического лечения и послеоперационной диагностики.

3. Для повышения эффективности лечения в случаях неполной элиминации вируса при ВПЧ-положительном статусе женщины, при использовании основных перспективных хирургических методов патогенетической коррекции, имеющийся комплекс глубокой интеграции патологического процесса в эпителий ШМ и иммунологических нарушений, требует продолжения диспансеризации и противовирусной терапии после радиоволновой конизации ШМ.

Особенности течения заболеваний шейки матки на фоне применения физиохирургических методик (ретроспективное исследование)

При проведении ретроспективного исследования оценивалась эффективность лечения заболеваний ШМ с использованием методов: электрохирургии (I группа 151 женщина), радиохирургии (II группа 147 женщин), лазеровапоризации (III группа 50 женщин), криодеструкции (IV группа 25 женщин).

Пациентки всех групп имели высокий уровень репродуктивных потерь, что подтверждало литературные данные о влиянии выше указанного фактора на развитие цервикальной патологии [124].

Внутриматочную контрацепцию наиболее часто использовали пациентки III группы (40,0%) ($p^{3-1,2,4} < 0,05$). Около половины женщин I, II, IV групп указывали на использование презерватива, в отличие от III группы, где данным методом предохранялась только четверть пациенток ($p^{3-1,2,4} < 0,05$). Известно, что презерватив уменьшает риск развития РШМ и экзофитных кондилом [53, 124].

Пациентки групп исследования имели высокий уровень гинекологических заболеваний, при этом вульвовагинит являлся наиболее частой патологией во всех группах (от 88,0% до 92,7%). Частота хронического сальпингоофорита и эндометрита в I (30,5%), II (34,7%), III (26,0%) группах статистически значимо превышала аналогичный показатель в IV группе (8,0%) ($p^{4-1,2,3} < 0,05$).

В группах исследования преобладала уреоплазменная инфекция и наблюдалась у каждой 4 пациентки, с высокой частотой встречалась микоплазменная инфекция в I и II группах (19,2% и 21,1%), а во II и IV группах вульвовагинальный кандидоз (16,3% и 16,0%), хламидиоз чаще встречался в I и II группах (11,9% и 10,2%) ($p > 0,05$), трихомониаз был выявлен в I (4,6%) и II (4,1%) группах исследования, без статистических отличий. Выявленные при обследовании пациенток высокая этиологическая роль ИППП в развитии воспалительных заболеваний и дисгормональные нарушения репродуктивной сферы способствовали развитию иммунопатологии, хронизации патологического процесса в цервикальном эпителии и развитию неоплазии.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, которые также указывают на роль ИППП в развитии патологии ШМ [47, 74, 118 124].

Данные предположения были подтверждены при морфологическом исследовании материала, в котором у большинства женщин выявляли хронический цервицит 75,5%, 72,8%, 70,0%, 88,0% соответственно ($p^{2,3-4} < 0,05$).

При этом характерными признаками хронического цервицита были субэпителиальная инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами, формирование лимфоидных фолликулов, полнокровные сосуды. Наряду с признаками воспалительной реакции в цервикальном эпителии наблюдались дистрофические изменения, гиперплазия и пролиферация клеток, а в отдельных случаях гиперкератоз и акантоз, плоскоклеточная метаплазия.

Нарушения, характерные для CIN I, имелись в I, II, III группах с частотой 1,3%, 0,7%, 2,0%, CIN II 0,7% во II группе, CIN III по 0,7% во I и II группах соответственно ($p > 0,05$). Койлоцитоз, плоская папиллома как морфологические признаки поражения в группах исследования выявлены у каждой пятой женщины вне зависимости от инфицированности ВПЧ ($p > 0,05$).

Эпителизация ШМ после электрохирургии была более длительной, чем при использовании радиохирургии и лазеровапоризации, но быстрее, чем в группе криодеструкции. Известно, что при диатермоэлектрокоагуляции при термическом воздействии (зона обугливания 500 мкм) развивается тотальный и субтотальный коагуляционный некроз мышечно-фиброзной ткани, полная гибель эндотелиоцитов, тотальный некроз сосудистых стенок с эктазией их просветов, что является фактором риска длительной эпителизации и кровотечения. Так к 30 дню эпителизация завершилась в группе электрохирургии у 24,5%, в группе лазеровапоризации у 68,0% пациенток, в 2,8 раза быстрее, в группе радиохирургии у 35,4% пациенток – в 1,4 раз быстрее, в группе криолечения ни одной пациентки. Данные показатели имели статистическую значимость различий между группами ($p^{1,2,4-3} < 0,01$, $p^{2-4} < 0,01$, $p^{1-2} < 0,05$). Рецидивов после электрохирургии было в 3,7 и 2,7 раза больше, чем после лазеровапоризации и радиохирургии соответственно, но в 3,8 раза меньше, чем после криодеструкции, что имело статистическую значимость отличий показателей ($p^{1,2,3-4} < 0,01$, $p^{1-2} < 0,05$). Отрицательным моментом после электрохирургического воздействия являлся обильный сукровичный раневой экссудат, который мог усиливаться после отхождения струпа, принимая кровянистый характер, вплоть до кровотечения. После криодеструкции существенным отрицательным моментом была длительная гидроррея, которая развивалась к концу первых суток, достигала апогея к 5-7 дню и продолжалась 20-30 дней.

Наблюдались ранние осложнения в виде кровотечения после отхождения струпа у женщин группы электрохирургии в 3,3 и 2,3 раза чаще, чем после

радиохирургии и лазеровапоризации соответственно, в группе криодеструкции без указанных осложнений, со статистическими отличиями показателя ($p^{1-2} < 0,05$). Поздние осложнения в группе электрохирургии встречались в 2,3 и 2,0 раза чаще, чем в группах радиохирургии и лазеровапоризации соответственно и не встречались в группе криодеструкции ($p^{1-2} < 0,05$).

Худший статистически значимый результат по эпителизации ($p^{4-1,2,3} < 0,01$) во все контрольные сроки и рецидивам наблюдали в группе женщин с криодеструкцией. Ранних и поздних осложнений в группе криодеструкции не получено.

После криодеструкции через 6 месяцев после лечения выявлена наименьшая встречаемость нормальных кольпоскопических картин - 72,0% ($p^{1,2,3-4} < 0,01$). В этой группе при цитологическом контроле через 6 месяцев после лечения мазки, негативные в отношении злокачественности и без признаков воспаления, получены у 72,0% женщин, при сравнении с другими группами (91,4%, 93,2%, 92,0), со статистически значимыми отличиями ($p^{1,2-4} < 0,01$; $p^{3-4} < 0,05$).

В группе с лазеровапоризацией к 30 дню был получен лучший статистически значимый результат по эпителизации – 34(68,0%) ($p^{3-1,2,4} < 0,01$). Эпителизация к 45 дню была лучше в группах с лазеровапоризацией 48 (96,0%) и радиоволновым лечением 143(97,3%) ($p^{1,4-2,3} < 0,01$; $p^{1-4} < 0,01$). Рецидивы выявлялись во всех группах исследования, однако, наименьшее их число наблюдали в группах лазеролечения 1(2,0%) и радиоволнового лечения 4(2,7%) по сравнению с группой криолечения 7(28,0%) ($p^{3-4} < 0,01$; $p^{1-2} < 0,05$; $p^{2-4} < 0,01$). Лучший статистически значимый результат по ранним осложнениям наблюдался в группах криодеструкции и радиоволнового лечения по сравнению с электролечением ($p^{1-2,4} < 0,05$).

При проведении радиохирургического лечения наблюдали эпителизацию к 30 дню у 52(35,4%) больных, что было лучше, чем после криодеструкции 0(0,0%) и электрохирургии 37(24,5%), но хуже, чем после лазеровапоризации

34(68,0%) ($p^{2-4}<0,01$; $p^{1-2}<0,05$; $p^{2-3}<0,01$). К 45 дню лучшую эпителизацию наблюдали в группе радиохирургии 143(97,3%) и лазеровапоризации 48(96,0%) соответственно ($p^{1,4-2,3}<0,01$). Рецидивов после радиохирургии было 4(2,7%), что меньше, чем после криодеструкции 7(28,0%) и электрохирургии 11(7,3%), но больше, чем после лазеровапоризации 1(2,0%) ($p^{2-4}<0,01$; $p^{1-2}<0,05$). Наблюдали минимальное количество ранних осложнений 2(1,4%) по сравнению с группой после электрохирургии 7(4,6%) ($p^{2-1}<0,05$), как и поздних осложнений 5(3,4%) и 12(7,9%) соответственно ($p^{2-1}<0,05$).

Полученные результаты связаны с методикой проведения радиохирургии, учитывая незначительную площадь разрушения по линии резекции ШМ (зона обугливания 20 мкм) и морфологические изменения в тканях. Так, в препаратах определялись слабо выраженные изменения в виде коагуляционного некроза мышечно-фиброзной ткани, дистрофические и некробиотические изменения эндотелия сосудов, их спазм и обтурация.

Учитывая, что зона коагуляционного некроза при использовании радиохирургического и электрохирургического метода составляет 20 мкм и 500 мкм соответственно, при радиохирургии в 25 раз меньше, понятна предпочтительность использования радиохирургии в лечении патологии ШМ, что отмечается и другими исследователями [4, 48, 49, 108]. Сравнивая методы радиохирургии и лазеровапоризации, оказавшиеся в нашем исследовании лучшими по большинству показателей, следует учесть, что аблационные методики лишают клинициста возможности морфологического исследования удаленного материала. РК сочетает возможность качественного забора материала и лечения, что отмечено в многочисленных работах [49, 69, 99, 126].

Использование методов радиоволнового лечения и лазерной вапоризации приемлемо для амбулаторной практики, позволяет уменьшить патогенетические изменения при формировании воспалительной реакции и рубца, улучшить результаты, уменьшить продолжительность лечения, снизить сроки нетрудоспособности, избежать госпитализации.

С учетом выше изложенного, необходимо отметить, что у пациенток всех групп ретроспективного исследования имелись неблагоприятные исходы лечения. На наш взгляд, это связано с тем, что перед планированием вида лечения патологии ШМ не проводился необходимый объем обследования, курс предоперационной подготовки и дифференцированный подход к выбору метода физиохирургического лечения с учетом этиологического фактора и вида патологии, что повлияло на исходы и качество лечения.

Ведущие этиологические и патогенетические факторы формирования доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки (проспективное исследование)

В ходе проспективного исследования изучен возрастной аспект, жалобы, анамнестические данные, проведен инфекционный скрининг, оценена вирусная нагрузка, уровень экспрессии онкобелка E7, в группах с доброкачественными и предраковыми заболеваниями ШМ, далее оценивалась эффективность лечения доброкачественных и предраковых заболеваний ШМ с использованием методов АПК и РК в условиях ПВИ и в ее отсутствии.

Все пациентки в группах исследования относились к репродуктивному возрасту и были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$).

Пациентки всех групп были ранее пролечены методами электрохирургии, криотерапии, химической коагуляции ($p > 0,05$). В проспективном исследовании курили 27,3% пациенток: наибольшее количество курящих выявлялось в группе с неоплазией ШМ при положительном ВПЧ – 46,7% ($p^{5-1,2,3} < 0,05$). Таким образом, подтверждено, что курение играет важную роль в этиопатогенезе опухолевого процесса на фоне ВПЧ.

Большее количество пациенток с цервикальной неоплазией имели сексуальный дебют до 16 лет 13,3% ($p > 0,05$). В группах ПВ(РК, ВПЧ+) и с

цервикальной неоплазией (с ВПЧ+) 55,0% и 53,3% пациенток соответственно имели 2 и более половых партнера ($p>0,05$).

Не выявлено статистически значимых различий в группах по использованию различных методов контрацепции. Женщины с ВПЧ-положительным статусом – IIВ (РК, ВПЧ+), III (РК, CIN, ВПЧ+) редко использовали для контрацепции презерватив (35,0% и 33,3% соответственно, $p^{5-1}<0,01$; $p^{4-1}<0,05$), что увеличивало риск инфицирования ПВИ.

При изучении наследственного анамнеза указали на наличие онкологических заболеваний у родственников пациентки всех групп проспективного исследования: 17,6%, 16,7%, 21,6%, 35,0%, 40,0% ($p>0,05$), однако, число женщин, с осложненным онкоанамнезом, было максимальным в группе женщин с неоплазией ШМ.

У пациенток с цервикальной неоплазией чаще встречались заболевания органов дыхания – 16,7% ($p>0,05$), что можно объяснить курением пациенток данной группы.

Характеризуя фоновую гинекологическую патологию, следует отметить частоту нозологических форм, способствующих персистенции ВПЧ: воспалительные заболевания и дисфункция яичников ($p>0,05$). Вульвовагинит встречался наиболее часто во всех группах (от 88,9% до 95,0%). Хронический сальпингоофорит и эндометрит в структуре заболеваний женской репродуктивной сферы у пациенток с неоплазией выявлены в 36,7%, что было чаще ($p>0,05$), чем в группах с фоновой патологией и указывает на возможность иммунологических нарушений на фоне воспалительного процесса в механизмах формирования неоплазий.

Выявлено, что во всех группах исследования каждая третья женщина являлась носителем уреоплазменной инфекции, каждая четвертая – микоплазменной инфекции, а каждая пятая - бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза, без статистически значимых различий между группами ($p>0,05$). Трихомониаз чаще встречался в IA (АПК, ВПЧ(-)) группе

5,9% ($p>0,05$), а хламидиоз в группе с цервикальной неоплазией 13,3% ($p>0,05$). Известно, что хронические урогенитальные инфекции и дисбиоз являются промоутерами в процессе малигнизации.

Наиболее часто в результатах бактериологических посевов выявлялись *Candida albicans* (13,7%) и *E.coli* (11,5%) ($p>0,05$). В группе с цервикальной неоплазией отмечено превышение показателя *Streptococcus agalactia* в развитии цервицита ($p>0,05$).

В группе с цервикальными неоплазиями выявлялась самая высокая вирусная нагрузка ВПЧ, в том числе значимая в 56,7% и повышенная в 43,3% случаев. Повышенная вирусная нагрузка в 3,9 и 1,2 раза чаще по сравнению с другими группами исследования с положительным ВПЧ встречалась в группе с неоплазией ШМ (43,3%), что имело статистически значимые различия с IB (АПК, ВПЧ+) группой (11,1%) ($p^{3-1}<0,05$). В группах IB (АПК, ВПЧ+) и IB (РК, ВПЧ+) значимая вирусная нагрузка определялась с частотой 83,3% и 60,0% соответственно. Таким образом, во всех группах с ВПЧ(+) чаще определяли значимую и повышенную вирусную нагрузку, с увеличением числа повышенной вирусной нагрузки в группе с неоплазией ШМ. Средний показатель вирусной нагрузки составил – 4,2(3,2-4,7); 4,5(3,9-5,1); 4,9(4,7-5,2) lg на 10^5 клеток соответственно. Известно, что при высокой вирусной нагрузке ниже показатель спонтанной элиминации и выше риск прогрессии.

При типировании ВПЧ был представлен типами: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 53, 59, 68. Во всех группах самым распространенным был ВПЧ-16: 72,2%, 75,0%, 70,0% ($p>0,05$). Частота ВПЧ-18 составила 16,7%, 30,0%, 26,7% ($p>0,05$). Сочетание 16 и 18 серотипов ВПЧ наблюдалось без статистической значимости в группах с частотой 11,1%, 20,0%, 13,3% ($p>0,05$). Два и более типа ВПЧ встречались с частотой 16,7%, 45,0%, 46,7% ($p^{1-2,3}<0,05$). Следовательно, в группе с неоплазиями ШМ выявили высокий уровень ВПЧ-16 и сочетание 2 и более типов ВПЧ.

Таким образом, ведущими этиологическими факторами развития доброкачественной патологии ШМ явился хронический воспалительный процесс, ассоциированный с ВПЧ и другими инфекциями (уреа-, микоплазменная, хламидийная, *Candida albicans*, *E.coli*), низкий уровень ВПЧ.

Следует отметить, что механизм формирования доброкачественных процессов связан с умеренными нарушениями физиологической адаптации и иммунологических нарушений. Развитие нарушений физиологической адаптации формируется на фоне эндокринной патологии при дисфункции яичников, микробиоценоза эпителиального пласта влагалища и ШМ, хронического воспаления. Данные изменения провоцируют иммунологические изменения, и сопровождаются нарушением клеточной дифференцировки и апоптоза, как основных звеньев диспластического процесса, и подготавливают субстрат для более тяжелых изменений в эпителиальном пласте. Однако в случае транзиторной инфекции эти поражения эпителия являются обратимыми, поскольку отсутствует интеграция ВПЧ в клеточный геном.

Ведущими этиологическими факторами развития неопластического процесса ШМ явились: хронический цервицит, высокий уровень инфицированности урогенитальной области некоторыми возбудителями инфекций (*Streptococcus agalactia*, хламидиоз, трихомониаз, ВПЧ 16 типа и сочетание 2-х и более типов ВПЧ), значимый и повышенный уровень вирусной нагрузки ВПЧ. Дополнительными факторами, приводящими к развитию заболевания, служили: повышенный уровень онкопатологии у родственников, курение, хронический бронхит.

Механизм формирования неопластического процесса связан с наличием хронической соматической и гинекологической патологии, в том числе и ШМ, у женщин репродуктивного возраста, оказывающей влияние на органы иммуногенеза, что способствует персистенции ВПЧ в цервикальном эпителии при инфицировании вирусом и, далее, развитию тяжелой патологии ШМ.

Механизмы формирования порочных кругов патогенеза доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки

В группе с цервикальными неоплазиями выявлялась самая высокая вирусная нагрузка, в том числе значимая в 56,7% и повышенная в 43,3% случаев. В группах IB (АПК, ВПЧ+) и IIB (РК, ВПЧ+) значимая вирусная нагрузка определялась с частотой 83,3% и 60,0% соответственно. Повышенная вирусная нагрузка выявлялась в 11,1% и 35,0% случаев со статистически значимыми отличиями между группой IB (АПК, ВПЧ+) и группой с неоплазиями 43,3% ($p^{3-1} < 0,05$). Таким образом, во всех группах чаще определяли значимую и повышенную вирусную нагрузку ВПЧ, при этом в группе с неоплазией преобладала повышенная нагрузка. Средний показатель вирусной нагрузки составил $4,1 \pm 0,8$; $4,4 \pm 0,8$; $4,9 \pm 0,9$ lg на 10^5 клеток соответственно. При этом уровень экспрессии онкобелка E7 при исследовании составил 0,09 (0,07-0,14); 0,19 (0,16-0,44); 0,07 (0,05-0,11); 0,19 (0,18-0,46) и 0,21 (0,18-0,49) соответственно ($p^{1,3-5} < 0,01$).

Можно сделать вывод, что у пациенток с неоплазиями чаще, чем в группах с доброкачественной патологией определялась значимая и повышенная вирусная нагрузка и повышенная экспрессия онкобелка E7 (со статистической значимостью показателя при сравнении повышенной вирусной нагрузки в группе с неоплазиями и АПК). При проведении корреляционного анализа Спирмена в группе III (РК, CIN, ВПЧ+) выявлена прямая средней силы корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки и уровнем экспрессии онкобелка E7 ($r_s = 0,48$; $p < 0,05$). Данные согласуются с исследованиями И.Б. Самосудовой [100], показавшей, что тяжесть цервикального предрака коррелирует с частотой выявления онкобелка E7 ($r_s = 0,45$; $p < 0,001$). Однако В.И. Киселева и др. [44] сообщают, что чем выше интеграция вируса и экспрессия E7, тем ниже вирусная нагрузка, а в группе с эписомальной ДНК ВПЧ не наблюдалось корреляции вирусной нагрузки с экспрессией E7 ($r_s = 0,36$;

$p=0,34$). При изучении взаимосвязи состояния эпителия ШМ у пациенток с положительным ВПЧ-статусом в группе IIВ (РК, ВПЧ +) выявлена прямая высокой силы корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки и увеличением частоты койлоцитоза ($r_s=0,72$; $p<0,01$). В группе III (РК, CIN, ВПЧ +) выявлена прямая средней силы корреляционная связь между хроническим воспалительным процессом ШМ и интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени ($r_s= 0,51$; $p<0,05$).

Таким образом, повышенная экспрессия онкобелка E7 в группе с цервикальными неоплазиями при значимом и повышенном уровне вирусной нагрузки и признаках хронического цервицита прогностически неблагоприятна, так как является патогенетическим звеном интеграции вируса в клеточный геном.

Данные согласуются с исследованиями Е.А. Золотоверховой [34], установившей, что повышение экспрессии онкопротеинов E6 и E7 демонстрирует интеграцию ВПЧ и указывает на хронический цервицит.

С позиций функциональных систем академика П.К. Анохина механизмом формирования доброкачественных заболеваний ШМ с развитием цервикальной эктопии (с признаками воспаления), плоскоклеточной метаплазии, хронического цервицита, лейкоплакии, плоской папилломы чаще всего являются транзитное восходящее инфицирование, в том числе и ВПЧ, эндокринная дисфункция или развитие репаративных процессов. Формирование доброкачественной патологии ШМ происходит при участии инфекций с низким онкологическим риском, при ее транзитном течении. Следует полагать, что обозначенная патология, развивается тогда, когда имеется локальное поражение эпителия ШМ без поражения элементов клеточного ядра плоского и цилиндрического эпителия.

Неопластический процесс ШМ формируется на фоне нарушений механизма обратных отрицательных связей общего адаптационного синдрома с поражением стыка цилиндрического и многослойного плоского эпителия ШМ,

приводящим к патологической пролиферации экзо- и эндоцервикса. Нарушения физиологической адаптации и формирование неопластического процесса происходит при участии персистенции ВПЧ-инфекции при клинически значимой и повышенной вирусной нагрузке. Следует полагать, что обозначенная патология, возможно, развивается при имеющемся состоянии длительного хронического стресса, повышенном уровне мутагенов в цервикальной слизи при никотиновой зависимости, эндокринной дисфункции органов репродуктивной системы и повреждениях иммунной системы, а также при снижении процессов апоптоза. Это подтверждено в исследовании – развитие неопластического процесса ШМ происходит на фоне хронического воспаления эндоцервикса, значимой и повышенной вирусной нагрузке ВПЧ и при высоком уровне экспрессии онкобелка E7.

Патогенетическая обоснованность перспективного использования радиоволновой конизации и аргоноплазменной коагуляции в комплексном лечении женщин с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки

Лучший статистически значимый результат по эпителизации к 30 дню наблюдали в группе АПК ВПЧ-негативных пациенток – 85,3% ($p^{1-2,4,5} < 0,01$), с ВПЧ – 55,6% ($p^{1-2} < 0,01$). При сравнении эпителизации к 30 дню в группах после РК медленнее шла эпителизация у ВПЧ-позитивных пациенток после РК с фоновой патологией ШМ (40,0%), чем в группе без ВПЧ (72,9%) ($p^{4-3} < 0,01$). К 45 дню произошла эпителизация ШМ у пациенток всех групп с доброкачественными заболеваниями ШМ ($p^{1,3-5} < 0,01$, $p^{2,4-5} < 0,05$). Рецидивы наблюдались только у ВПЧ-позитивных пациенток: после АПК – 5,6%, после РК – 5,0% ($p > 0,05$). Во всех группах с доброкачественной патологией отсутствовали ранние и поздние осложнения. Через 6 месяцев после АПК и РК ВПЧ при контрольном исследовании не выявлен у пациенток: в IB (АПК,

ВПЧ+) – 15(83,3%), ПВ (РК, ВПЧ+) – 19(95,0%) группах ($p>0,05$). После лечения у всех ВПЧ-отрицательных пациенток наблюдались нормальные кольпоскопические картины в отличие от пациенток групп АПК и РК с ВПЧ: 100,0%, 94,4%, 100,0%, 95,0% соответственно ($p^{2-3}<0,05$). При цитологическом контроле у всех пациенток с доброкачественной патологией отсутствовали мазки типа ASCUS, а также поражения высокой и низкой степени, воспалительного типа мазки встречались только у ВПЧ-положительных пациенток: после АПК – 5,6%, после РК – 5,0% ($p>0,05$).

Представленные выше данные положительно характеризуют методы АПК и радиохирургии как приемлемые для пациенток репродуктивного возраста (с учетом типа ЗТ, отсутствием или наличием несоответствия между гистологией и цитологией).

Сравнивая метод АПК с другими физиохирургическими методами, которые мы использовали в своей практике, можно отметить его простоту исполнения, безболезненность, отсутствие осложнений, удобство использования в амбулаторных условиях. Клиническая эффективность лазерной вапоризации и АПК сходны по характеру эпителизации, длительности репарации, отсутствию грубого рубцевания, что сопоставимо с данными других исследователей [6, 69]. Заживление после АПК происходит в более короткие сроки, чем после электрокоагуляции и криодеструкции, что подтверждается исследованием Т.А. Обоскаловой и др. [68]. Значимым преимуществом РК, при сравнении с аблационными методами, является качественный забор гистологического материала и лечение одновременно.

Влияние высоких энергий на процессы восстановления шейки матки у пациенток с заболеваниями шейки матки при инфицировании ПВИ с экспрессией онкобелка E7

Эпителизации к 30 дню в группах после РК была самой медленной у пациенток с неоплазией ШМ (36,7%) при сравнении с группами при доброкачественной патологии без ВПЧ (72,9%) и с ВПЧ (40,0%) ($p^{4,5-3} < 0,01$). К 45 дню произошла эпителизация ШМ у 90,0% пациенток с неоплазией и у всех пациенток с доброкачественными заболеваниями ШМ ($p^{1,3-5} < 0,01$, $p^{2,4-5} < 0,05$). Свыше 45 дней продолжалась эпителизация у 10,0% пациенток группы с цервикальной неоплазией ($p > 0,05$). Это подтверждает данные других исследователей о более медленных процессах заживления у пациенток с положительным ВПЧ-статусом, что можно объяснить иммуносупрессией, нарушением клеточных механизмов контроля пролиферации и апоптоза [49].

Следует отметить, что рецидивы наблюдались у ВПЧ-инфицированных пациенток с клинически значимой и повышенной вирусной нагрузкой и наличием онкобелка E7, указывающим на персистенцию вируса до проведенного лечения. В IB (АПК, ВПЧ+), IIВ (РК, ВПЧ+), III (РК, CIN, ВПЧ+) группах частота рецидивов составила 1(5,6%), 1(5,0%), 3(10,0%) ($p > 0,05$). Ранние и поздние осложнения отсутствовали во всех группах исследования, кроме групп с цервикальной неоплазией – одного случая 3,3% с развитием кровотечения при проведении РК ($p > 0,05$) и одного случая 3,3% сформировавшимся после РК эктоцервикального эндометриоза ($p > 0,05$).

ВПЧ-статус контролировали через 6 месяцев, после АПК и РК. ВПЧ не был выявлен у пациенток: в IB (АПК, ВПЧ+) – 15(83,3%), IIВ (РК, ВПЧ+) – 19(95,0%), III (РК, CIN, ВПЧ+) - 27(90,0%) группах исследования ($p > 0,05$). В IB (АПК, ВПЧ+) группе осталось после лечения 3 ВПЧ-положительных пациентки: ВПЧ-16 – 2 пациентки, у первой вирусная нагрузка до и после лечения составила – 4,1 и 3,6 lg на 10^5 клеток, у второй – 4,2 и 4,4 lg на 10^5 клеток, третья пациентка с ВПЧ-18 с вирусными нагрузками 5,1 и 4,2 lg на 10^5 клеток, в 2-х случаях со снижением вирусной нагрузки и в 1 случае без динамики. В группе IIВ (РК, ВПЧ+) одна пациентка с ВПЧ-16 с нагрузками до и после лечения 5,2 и 4,3 lg на 10^5 клеток. В группе с неоплазией ШМ 3 (10,0%) пациентки остались

ВПЧ-положительными после лечения: две пациентки с ВПЧ-16 с повышением показателя, у первой вирусная нагрузка до и после лечения составила – 4,9 и 6,3 lg на 10^5 клеток, у второй – 4,7 и 5,4 lg на 10^5 клеток, третья пациентка с ВПЧ-18 без динамики показателя, с вирусными нагрузками 3,6 и 3,7 lg на 10^5 клеток до и после лечения соответственно. Вирусная нагрузка осталась клинически значимой у 5 пациенток и высокой у 2 пациенток с ВПЧ(+) 16 и 18 типов, из них 2 пациентки имели отрицательный результат лечения на фоне цервикальной неоплазии. Снижения наиболее значимых типов ВПЧ удалось добиться: ВПЧ-16 – в IB (АПК, ВПЧ+) группе – в 6,5 раз, IB (РК, ВПЧ+) группе – в 15,0 раз, III (РК, CIN, ВПЧ+) группе – в 10,5 раза, ВПЧ-18 - в IB (АПК, ВПЧ+) группе – в 3,0 раза, IB (РК, ВПЧ+) группе – полностью, III (РК, CIN, ВПЧ+) группе – в 8,0 раз ($p > 0,05$).

Меньше нормальных кольпоскопических картин после лечения мы наблюдали в группе с цервикальной неоплазией, больше – в группах с доброкачественной патологией после АПК и РК без ВПЧ: 100,0%, 94,4%, 100,0%, 95,0%, 90,0% соответственно ($p^{1,3-5} < 0,01$; $p^{2-3} < 0,05$). Произошло снижение количества аномальных кольпоскопических картин после лечения в IB (АПК, ВПЧ+) группе в 18,0 раз, IB (РК, ВПЧ+) группе в 20,0 раз, в III (РК, CIN, ВПЧ+) группе в 10,0 раз.

Контроль цитологии через 6 месяцев показал, что мазки были негативны в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности (без признаков воспаления) у 96,4% (100,0%-90,0%) пациенток проспективного исследования ($p^{1,3-5} < 0,01$; $p^{2-3} < 0,05$). Признаки воспаления при цитологическом исследовании выявлены в IB (АПК, ВПЧ+), IB (РК, ВПЧ+), III (РК, CIN, ВПЧ+) группах у 5,6%, 5,0%, 3,3% пациенток ($p > 0,05$), все женщины с положительным ВПЧ-статусом после лечения. По одному заключению ASCUS и LSIL получили у пациенток группы с цервикальной неоплазией с положительным ВПЧ ($p > 0,05$). Цитологический контроль показал регресс HSIL

с 100,0% до 0,0% на фоне проведенного лечения в группе с цервикальной неоплазией.

Выбор метода лечения индивидуален и определяется результатами кольпоскопии, типом ЗТ, сопоставимостью этих данных с результатами цитологического и гистологического исследований, ВПЧ-типированием и вирусной нагрузкой, уровнем экспрессии онкопротеина E7. Требует дальнейших исследований проблема положительного ВПЧ-статуса после проведенного лечения. Вирусная нагрузка осталась значимой и повышенной у 7 пациенток, из них 3 пациентки с цервикальной неоплазией, что признается многими авторами как неудача в лечении. ВПЧ-тест считают надежным диагностическим критерием излеченности CIN II/III, при этом чувствительность ВПЧ-теста в идентификации остаточных/рецидивных CIN II/III и прогностическая ценность негативного результата превосходят цитологический контроль [81]. С проблемой прогрессирования ПВИ после лечения с использованием высоких энергий сталкиваются и другие исследователи. Отсутствие 100% эффекта излечения от ВПЧ может быть связано с латентным инфицированием неизмененного эпителия ШМ, который не подвергался воздействию рядом с участком поражения [49, 69, 124, 186]. Согласно данным исследований о количественной нагрузке ВПЧ и прогнозировании эффективности лечения CIN, РШМ представляется перспективным определение физического статуса вируса (степень интеграции оценивалась по соотношению количества онкобелков E7/E2). Показано, что чем выше степень интеграции вируса, тем ниже его количественная нагрузка, выше экспрессия онкобелка E7 и хуже прогноз [44, 51].

Патогенетическая обоснованность использования АПК в лечении женщин с доброкачественными заболеваниями ШМ заключается в том, что при воздействии аргоновой плазмой происходит выпаривание пораженной ткани на контролируемую глубину от 0,5 до 3 мм без повреждения подлежащих тканей, с быстрым заживлением раневой поверхности без рубцевания.

Патогенетическая обоснованность использования РК в лечении женщин с предраковыми заболеваниями ШМ заключается в иссечении эпителия в пределах здоровых тканей, минимальных морфологических изменениях в очаге воздействия, короткой фазе экссудации, щадящем воздействии на влагалищный биотоп, стерилизующем эффекте.

Таким образом, основой выбора метода коррекции и физиохирургического лечения патологии ШМ должны служить этиологические и патогенетические факторы формирования патологии: вид урогенитальных инфекций с формированием хронического воспаления урогенитальной области, ВПЧ-статус женщины, уровень вирусной нагрузки и экспрессии онкобелка E7.

С учетом механизмов формирования порочного круга патогенеза у пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями ШМ в условиях ЗТ I, II типа, АПК является эффективным методом лечения. Эффективность связана с тем, что при полной или частичной визуализации границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием ШМ, в месте возможного развития патологической пролиферации, АПК позволяет без повреждения подлежащих тканей удалить патологически измененный эпителиальный пласт (глубина аблации – 3мм), таким образом, нивелируя его, как патологический субстрат для развития более тяжелых поражений эпителия.

У пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями ШМ в условиях ЗТ III типа и неопластическим процессом существует риск прогрессирования неоплазии в месте развития патологической пролиферации. Отсутствие контроля за границей стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия, как наиболее опасной в отношении возможной малигнизации, наличие цервикальной неоплазии, диктуют необходимость использования физиохирургического метода, снижающего риски пропуска патологии, ее прогрессии и обеспечивающего эффективные лечение и диагностику. Выше обозначенным характеристикам соответствует метод РК. Метод РК позволяет удалить патологически измененный пласт

эпителия (2/3 объема ШМ в пределах здоровых тканей), таким образом, удаляя практически полностью патологический субстрат клеток эпителия ШМ с персистенцией ВПЧ. После лечения с использованием метода РК, уменьшается вирусная нагрузка ВПЧ, количество клеток с персистенцией вируса, что влияет на систему обратной афферентации и приводит к стабилизации функционирования системы и органа – шейки матки.

Для повышения эффективности лечения в случаях неполной элиминации вируса при ВПЧ-инфицировании, при использовании метода патогенетической коррекции – РК, имеющийся комплекс глубокой интеграции патологического процесса в эпителий ШМ и иммунологических нарушений, требует проведения дополнительной диспансеризации женщины и противовирусной терапии после радиохирургического лечения. При продолжающейся персистенции ВПЧ остается высоким риск прогрессии дисплазии и развитие онкологического заболевания. В связи с этим, адекватный контроль за женщиной очень высокого риска развития онкопатологии ШМ, позволит своевременно диагностировать рецидивирование CIN II/III. На этом этапе будет обоснована повторная конизация или гистерэктомия. Все пациентки с CIN III после верификации диагноза были переданы для дальнейшего наблюдения онкогинекологу.

Таким образом, с учетом полученных результатов нами разработан алгоритм обследования и лечения пациенток с фоновой и неопластической патологией при ВПЧ-положительном и отрицательном статусе, основанный на изучении комплекса патогенетических и морфологических изменений до и после дифференцированного хирургического лечения.

Клинический протокол (алгоритм) диагностики и физиохирургического лечения пациенток доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки

Комплекс мероприятий первичной профилактики РШМ включает формирование половой культуры, исключение факторов риска, вакцинацию. Вторичная профилактика призвана своевременно выявлять и эффективно лечить заболевания ШМ у пациенток группы высокого риска по развитию цервикальной онкопатологии (рис. 12).

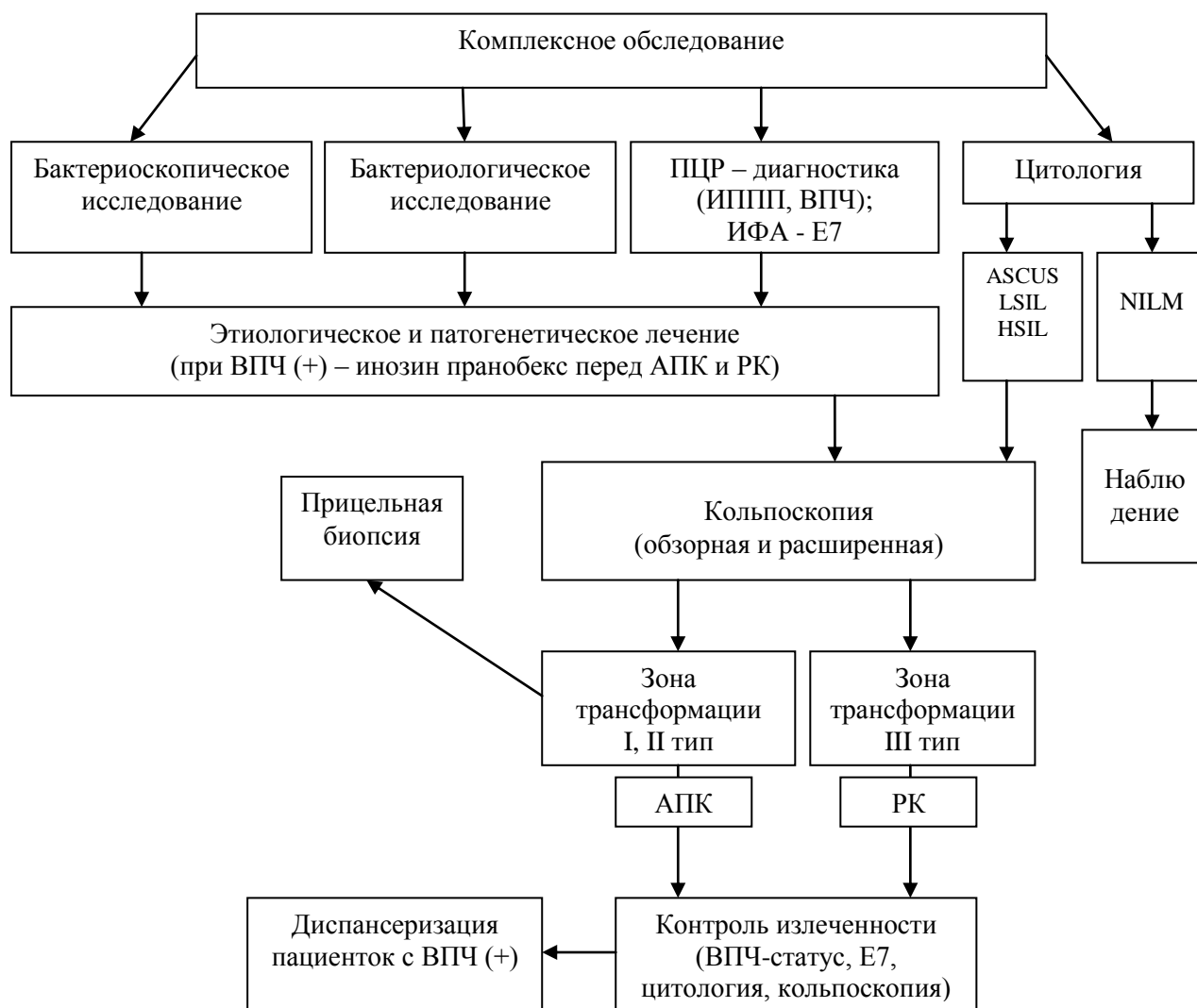


Рис. 12. Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки

Основная цель внедрения алгоритма - обеспечить своевременность диагностических и лечебных мероприятий в необходимом объеме и предотвратить неопластический процесс.

Современный объем диагностических мероприятий позволит выделить группу риска и без излишнего радикализма проводить эффективное лечение заболеваний ШМ у пациенток репродуктивного возраста с использованием различных физиохирургических методов. Внедрение алгоритма позволит повысить качество лечения и диспансеризации пациенток с патологией ШМ в амбулаторных условиях.

ВЫВОДЫ

1. Лучшие результаты лечения заболеваний шейки матки по данным ретроспективного исследования были получены при лазеровапоризации и радиоволновом лечении: эпителизация к 30 дню наблюдения завершилась у 68,0% и 35,4% пациенток ($p^{1,2,4-3} < 0,01$; $p^{1,2,3-4} < 0,01$; $p^{1-2} < 0,05$), к 45 дню у 96,0% и 97,3% ($p^{1,4-2,3} < 0,01$), меньшее число рецидивов 2,0% и 2,7% ($p^{1-2} < 0,05$; $p^{1,2,3-4} < 0,01$). На фоне радиоволнового лечения отмечено минимальное количество ранних (1,4%) и поздних (3,4%) осложнений ($p^{1-2} < 0,05$). Радиоконизация сочетает в себе одновременно диагностическую и щадящую лечебную процедуру, отвечает принципам онкологической осторожности в условиях зоны трансформации III типа.

2. Этиологическими и патогенетическими факторами доброкачественной патологии шейки матки явились: хронический цервицит, подтвержденный цитологическими признаками воспаления (97,1%, 88,9%, 94,5%, 95,0%) ($p^{5-1,2,3,4} < 0,05$), обусловленный высоким уровнем носительства ВПЧ 16 типа – 72,2%, 75,0% у ВПЧ-инфицированных ($p > 0,05$), при высокой частоте обнаружения онкобелка у ВПЧ-позитивных женщин (27,8% и 35,0%). При развитии неопластического процесса шейки матки – курение (46,7%, $p^{5-1,2,3} < 0,05$), хронический цервицит (50,0%, $p^{5-1,3,4} < 0,05$), инфицирование ВПЧ 16 типа (70,0%, $p > 0,05$), сочетание 2 и более типов ВПЧ (46,7%, $p^{1-2,3} < 0,05$), значимая (56,7%, $p > 0,05$) и повышенная (43,3%, $p^{3-1} < 0,05$) вирусная нагрузка,

экспрессия онкобелка E7 - 0,21 (0,18-0,49) ($p^{1,3-5} < 0,01$), при максимальной частоте обнаружения онкобелка (73,3%). При этом, в группе с неудовлетворительной визуализацией стыка эпителия при положительном ВПЧ-статусе выявлена прямая высокой силы корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки и увеличением частоты койлоцитоза ($r_s = 0,72$; $p < 0,01$), в группе с неоплазиями – прямая средней силы корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки и уровнем экспрессии онкобелка E7 ($r_s = 0,48$; $p < 0,05$).

3. Нарушения физиологической адаптации и формирование неопластических процессов в шейке матки происходит при участии персистенции инфекции при значимой и повышенной вирусной нагрузке ВПЧ и высоком уровне экспрессии онкобелка E7. Данная патология развивается при имеющемся состоянии длительного хронического стресса, повышенном уровне мутагенов в цервикальной слизи при никотиновой зависимости, эндокринной дисфункции органов репродуктивной и иммунной системы, а также, возможно, при снижении процессов апоптоза.

4. Применение аргоноплазменной коагуляции в комплексном лечении больных с доброкачественными заболеваниями шейки матки в условиях зоны трансформации I, II типа позволяет без повреждения подлежащих тканей удалить патологически измененный эпителиальный пласт и добиться элиминации ВПЧ и выздоровления у 83,3% пациенток. У пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями шейки матки в условиях зоны трансформации III типа и неопластическим процессом применение радиоконизации обеспечивает удаление пораженного эпителия в пределах здоровых тканей, что позволяет при более тяжелом поражении добиться элиминации вируса и выздоровления у 95,0% пациенток с доброкачественной патологией и 90,0% пациенток с неоплазией.

5. Алгоритмом диагностики и лечения пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки является обязательное

определение ВПЧ-статуса с типированием и вирусной нагрузкой, экспрессии онкобелка E7, биопсии шейки матки с последующим выбором метода хирургического лечения в соответствии с разработанными практическими рекомендациями.

Практические рекомендации

1. Комплекс диагностических мероприятий у пациентов с патологией шейки матки должен включать обязательное определение ВПЧ-статуса с типированием и вирусной нагрузкой, экспрессии онкобелка E7, биопсии шейки матки.

2. При лечении патологии шейки матки, ассоциированной с ПВИ, у женщин репродуктивного возраста можно рекомендовать применение метода АПК при подтвержденном гистологически доброкачественном процессе, в случае неэффективности консервативной терапии, визуализации зоны стыка, отсутствии расхождений между цитологией и гистологией, метода РК – при выявлении цервикальной неоплазии, отсутствии визуализации зоны стыка, наличии несоответствия между цитологией и гистологией.

3. После лечения патологии шейки матки у пациенток с ПВИ обязателен контроль ВПЧ-статуса и уровня онкобелка E7, т.к. отрицательный результат является прогностическим маркером излеченности и благоприятного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова, М. Г. Комплексное лечение остроконечных кондилом / М. Г. Аверьянова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 139-141.
2. Аксель, Е. М. Статистика злокачественных образований женской половой сферы / Е. М. Аксель // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18-23.
3. Анализ адекватности диагностики цервикальной патологии в Нижегородской области. Пути решения проблемы / О. В. Качалина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 62-67.
4. Андреева, Ю. Ю. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика : рук-во для врачей / Ю. Ю. Андреева, Г. А. Франк. – М. : Практическая медицина, 2012. – С. 8-104.
5. Аргоноплазменная абляция в лечении патологии шейки матки / В. Н. Прилепская [и др.] // Тез. докл. XI Всерос. науч. форума «Мать и Дитя». – М., 2010. – С. 466-467.
6. Артамонова, Н. В. Лечение фоновых заболеваний шейки матки методами аргонусиленной коагуляции и лазерной вапоризации / Н. В. Артамонова, В. А. Беляев // Тез. докл. Междунар. науч.-практ. конф. «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». – М., 2008. – С. 5-6.
7. Ахметзянова, А. В. Белок P16ink4a в диагностике эпителиальных дисплазий и неинвазивного рака шейки матки / А. В. Ахметзянова, Л. И. Мальцева // Материалы V Регион. науч. форума «Мать и дитя». – 2011. – С. 177-178.
8. Ахметзянова, А. В. Онкобелки E7 и P16ink4a в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий / А. В. Ахметзянова, Н. А. Нигматулина // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 154-155.

9. Базелишина, Е. Ю. Эффективность применения радиоволновой хирургии в лечении патологии шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Ю. Базелишина. – Благовещенск, 2005. – 21 с.
10. Бактериальный вагиноз : информационно-метод. письмо. – М., 2008. – С.3-15.
11. Бауэр, Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г. Бауэр. – М., 2010. – 287 с.
12. Бестаева, Н. В. Папилломавирусная инфекция, обусловленная вирусом папилломы человека 52-го и 58-го типов, и ее роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Н. В. Бестаева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 45-50.
13. Бондаренко, К. Р. Иммунопатологические эффекты липополисахаридов грамотрицательных бактерий при бактериальном вагинозе / К. Р. Бондаренко // Материалы V Регион. форума «Мать и дитя». – Геленджик, 2011. – С. 185-186.
14. Борзенко, Е. В. Лечение заболеваний шейки матки методом аргоноплазменной коагуляции / Е. В. Борзенко, А. М. Машкин, Э. А. Кашуба // Тез. докл. Междунар. науч.-практ. конф. «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». – М., 2008. – С. 12-13.
15. Бохман, Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – Ленинград : Медицина, 1989. – С. 174.
16. Бургхардт, Э. Кольпоскопия : атлас и руководство / Э. Бургхардт, Г. Пикель, Ф. М. Жирарди. – М. : Медицинская литература, 2011. – 168 с.
17. Вакцины для профилактики рака шейки матки / Под ред. Питера Л. Стерна, Генри С. Китченера. – М. : МЕДпресс, 2009. – 190 с.
18. Вартапетова, Н. В. Курение убивает только факты / Н. В. Вартапетова, А. В. Карпушкина, П. И. Добрикова. – М. : Институт здоровья семьи, 2011. – 30 с.

19. Взаимосвязь ВПЧ-ассоциированных неоплазий генитальной и анальной областей, их диагностика и лечение / В. Н. Прилепская [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 1. – С. 23-27.
20. Габитова, Н. А. Комплексная технология оценки риска развития рака шейки матки, прогноза и мониторинга заболевания на основе ВПЧ / Н. А. Габитова // *Материалы Всерос. конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья»*. – М., 2012. – С. 172-173.
21. Гаспарян, С. А. Диагностическая значимость онкобелка E7 при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях / С. А. Гаспарян, О. С. Овчинникова // *Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья»* ». – М., 2012. – С. 180.
22. *Гинекология - национальное руководство* / Под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. – М., 2009. – 1150 с.
23. Голяновский, О. В. Преимущества аргоноплазменной коагуляции в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки / О. В. Голяновский // *Таврический медико-биологический вестник*. –2012. – Т. 15, № 2. – Ч. 2 (58). –С. 68-71.
24. Гомберг, М. А. Ведение больных с микоплазменной инфекцией / М. А. Гомберг // *Гинекология*. – 2009. – № 4. – С. 10-15.
25. Дамиров, М. М. Кольпоскопия / М. М. Дамиров. – М. : БИНОМ, 2013. – 254 с.
26. Джибаладзе, Т. А. Определение роли гиперметилирования генов P16, N33 и MLN1 при лечении и прогнозировании возникновения рецидивов заболеваний шейки матки / Т. А. Джибаладзе, Е. А. Свидинская, Ш. Н. Борцвадзе // *Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья»*. – М., 2012. – С. 206-208.

27. Долгушина, В. Ф. Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки / В. Ф. Долгушина, О. С. Абрамовских // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 4. – С. 69-73.
28. Дяткова, А. В. Криохирургическое лечение доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста / А. В. Дяткова, Л.В. Седая // *Pacific Medical journal*. – 2005. – № 4. – С.53-55.
29. Елисеева, С. В. Сравнительный анализ хирургических подходов в лечении патологии шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Елисеева. – Волгоград, 2004. – 24 с.
30. Елисеева, Ю. Роль вспомогательной иммунотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений слизистых оболочек и кожи / Ю. Елисеева, О. А. Мынбаев // *Акушерство и гинекология*. –2011. – № 4. – С. 104-111.
31. Ермоленко, Д. К. Урогенитальный трихомониаз : (пособие для врачей) / Д. К. Ермоленко, В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин. – СПб. ; Великий Новгород, 2007. – С. 30-34.
32. Заболевания шейки матки. Клиника, диагностика, лечение / Т. В. Овсянникова [и др.] : учеб. пособие для врачей. –М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 62 с.
33. Значение расширенной кольпоскопии в морфологической верификации предрака шейки матки / П. И. Ковчур [и др.] // *Всерос. конгресс «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»* : сб. тез. 29 мар.- 02 апр. 2010 г. Москва. – М., 2010. – С. 146-147.
34. Золотоверхая, Е. А. Онкогенные типы вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки матки / Е. А. Золотоверхая, Е. В. Шипицына, Е. С. Юшманова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2009. – Т. 83, № 5. – С. 83-89.
35. Зур, Н. В. Современные методы лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции / Н. В. Зур, А. Ю. Миронов //

- Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 2. – С. 33-41.
36. Иммунологические аспекты патогенеза хронических эндоцервицитов на фоне рубцовой деформации шейки матки / А. В. Молочков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 57-59.
37. Календжян, А. С. Особенности биоценоза влагалища после различных методов деструкции шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Календжян. – М., 2011 – 24 с.
38. Каратюк, Т. И. Клинико-диагностические особенности цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папиллома-вирусной инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. И. Каратюк. – Омск, 2011. – 23 с.
39. Качалина, О. В. Новый подход к диагностике и лечению цервицитов, обусловленных папилломавирусной инфекцией у женщин репродуктивного возраста / О. В. Качалина // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 232-233.
40. Кедрова, А. Г. Ранняя диагностика и принципы раннего лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии / А. Г. Кедрова, С. А. Левакова // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 235-236.
41. Клинышкова, Т. В. Оценка взаимосвязи степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии и возраста женщин / Т. В. Клинышкова, Д. В. Турчанинов, И. Б. Самосулова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 63-67.
42. Клинышкова, Т. В. Результаты оценки уровня онкобелка E7 ВПЧ у больных с CIN / Т. В. Клинышкова, И. Б. Самосулова, Т. И. Каратюк // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 240-242.

43. Коган, Е. А. Мониторинг больных, перенесших операцию конизации шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты проблемы) / Е. А. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 70-74.
44. Количественная нагрузка вируса папилломы человека 16 типа и прогнозирование эффективности лечения рака шейки матки / В. И. Киселева [и др.] // Радиация и риск. – 2011. – Т. 20, № 2. – С. 58-63.
45. Комбинированная диагностика предрака и рака шейки матки с использованием жидкостной цитологии и ПЦР высокоонкогенных типов ВПЧ / Е. А. Коган [и др.] // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 245-247.
46. Кондриков, Н. И. Значение иммуногистохимического определения биомаркеров плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки / Н.И. Кондриков, М. В. Шамаракова, Ю. В. Горбачева // Акушерство и гинекология. 2010. № 6. С. 44-47.
47. Кондриков, Н. И. Патология матки : иллюстрир. рук. – М. : Практическая медицина, 2008. – 334 с.
48. Кореева, Н. В. Оптимизация комплексного лечения фоновых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Кореева. – М., 2007. – 21 с.
49. Кравинская, Т. А. Лечебно–диагностическая тактика при доброкачественных заболеваниях шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Кравинская. – М., 2009. – 20 с.
50. Краснопольский, В. И. Патология влагалища и шейки матки / В. И. Краснопольский. – М. : Медицина, 1999. – 272 с.

51. Крикунова, Л. И. Риск трансформации неопластических процессов шейки матки / Л. И. Крикунова, Л. С. Мкртчян, В. И. Киселева // Вопросы онкологии. 2014. - № 3. – С. 348-351.
52. Кулага, О. А. Поэтапное лечение патологических процессов репродуктивных органов, ассоциированных с урогенитальными инфекциями / О. А. Кулага, С. А. Костюк // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 54-56.
53. Кулаков, В. И. Профилактика рака шейки матки : рук. для врачей / В. И. Кулаков, Паавонен Йорма, В.Н. Прилепская. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 55 с.
54. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология : учебник для медицинских вузов / П.Ф. Литвицкий. – Изд. 5-е, испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 493 с.
55. Мальцева, Л. И. Новые возможности ранней диагностики рака шейки матки / Л. И. Мальцева, Н. А. Нигматуллина // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 283-284.
56. Мальцева, Л. И. Особенности течения и лечения хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией / Л. И. Мальцева, Л. Н. Фаррахова // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 281-283.
57. Маршетта, Ж. Кольпоскопия. Метод и диагностика / Ж. Маршетта, Ф. Декамп. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.
58. Мелехова, Н. Ю. Папилломавирусные поражения шейки матки у пациенток различного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Мелехова. – М., 2005. – 24 с.
59. Молчанов, О. Л. О роли модуляции кислотности влагалищной жидкости в терапии бактериального вагиноза / О. Л. Молчанов, Ю. Л. Тимошкова, В. Г. Абашин // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 33-36.

60. Морфологические особенности влагалищных трихомонад, выделенных от больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза и полученных в эксперименте / Ж. Г. Морева [и др.] // Гинекология. – 2012. – Т.14, № 1. – С. 81-86.
61. Назаренко, Е. Г. Патология шейки матки при эндокринных формах бесплодия. Принципы ведения больных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Г. Назаренко. – М., 2007. – 25 с.
62. Нестеров, И. М. Иммунокорригирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы : практ. пособие / И. М. Нестеров, А. А. Тотолян ; Под ред. Э. К.Айламазяна. – Спб., 2007. – С. 5-21.
63. Нечитайло, Т. А. Хирургическое лечение интраэпителиальных неоплазий шейки матки радиоволновым методом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Нечитайло. – Ростов-на-дону, 2005. – 24 с.
64. Никитин, Н. Д. Лечение патологии шейки матки методом аргоноплазменной коагуляции / Н. Д. Никитин, В. А. Кулавский, Е. Л. Симаков // Широкополосная радиоволновая хирургия в акушерстве и гинекологии : сборник статей. – Екатеринбург, 2012. – С. 76-77.
65. Никонов, А. П. Генитальный герпес / А. П. Никонов, О. Ф. Асцатурова // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 21-22.
66. Новицкий, В. В. Патофизиология / Под ред. В. В.Новицкого, Е. Д. Гольдберг. – Томск : Изд-во Томского ун-та, 2006. – С.207-234.
67. Новые подходы к лечению предрака и рака шейки матки / А. Л. Чернышова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2009. –Т. 8, № 1. – С. 51-53.
68. Обоскалова, Т. А. Применение современных электрохирургических технологий в амбулаторной гинекологии / Т. А. Обоскалова, Е. Ю. Глухов, Ю. Н. Кузнецова // Тез. Всерос. конгр. «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». – М., 2010. – С. 250-251.

69. Оламова, А. О. Совершенствование диагностики и лечения патологии шейки матки методами радиохирургии и аргоноплазменной абляции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. О. Оламова. – М., 2012. – 28 с.
70. Онкологический потенциал различных патологических состояний шейки матки / Н. Ю. Мелехова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, Вып. 3. – С. 61-65.
71. Онкопротективные эффекты гормональных контрацептивов / Н. М. Подзолкова [и др.] // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 28-32.
72. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин : учеб. пособие / В. И. Кулаков [и др.]. – М., 2007. – 48 с.
73. Папилломавирусная инфекция и беременность : (Информационно-методическое письмо) / В. И. Краснопольский [и др.]. – М., 2010. – 16 с.
74. Патология шейки матки и генитальные инфекции / Под ред. проф. В. Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 383с.
75. Перламутров, Ю. Н. Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий / Ю. Н. Перламутров // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010. – № 1. – С. 34-36.
76. Подзолкова, Н. М. Кольпоскопия в диагностике заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы : учеб. пособие / Н. М. Подзолкова. – М., 2011. – С. 5-53.
77. Прилепская, В. Н. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки / В. Н. Прилепская, Е. А. Коган, Д. Ю. Трофимов // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 90-95.
78. Прилепская, В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. проф. Прилепской В. Н. – М. : МЕДпресс, 2000. – 427 с.
79. Прилепская, В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы : клинические лекции / В. Н. Прилепская. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 431с.

80. Прогностическое значение экспрессии P16 (INK4a/CDKN2a) в диагностике неопластической трансформации эпителия шейки матки при папилломавирусном инфицировании / И. Б. Вовк [и др.] // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 164-165.
81. Профилактика рака шейки матки (руководство для врачей) / Под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской. – М., 2012. – 190 с.
82. Радзинский, В.Е. Век профессионализма / В.Е. Радзинский // Status Praesens. Ренессанс гинекологии XXI века. Болезни шейки матки. – 2012. - № 11. - С. 5-6.
83. Роговская, С. И. Генитальные кондиломы : терапия и профилактика / С. И. Роговская // Врач. – 2010. – № 12. – С. 46-49.
84. Роговская, С. И. Квадривалентная вакцина анти-ВПЧ : защита от рака и генитальных кондилом / С. И. Роговская, Н. М. Подзолкова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 36-40.
85. Роговская, С. И. Клиническое значение молекулярных маркеров при инфекции / С. И. Роговская // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 4-9.
86. Роговская, С. И. Новые технологии в профилактике рака шейки матки / С. И. Роговская // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 4-7.
87. Роговская, С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С. И. Роговская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 188 с.
88. Роговская, С. И. Практическая кольпоскопия / С. И. Роговская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 228 с.
89. Роговская, С. И. Профилактика папилломавирусной инфекции и рака шейки матки / С. И. Роговская, В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 22-26.

90. Роговская, С. И. Физиохирургические методы диагностики и лечения патологии шейки матки / С. И. Роговская, Т. В, Лопатина, А. О. Оламова // *Жіночний лікар*. – 2010 – № 4. – С. 48-52.
91. Роль определения онкобелка E7 16 и 18 типов вируса папилломы человека в комплексной диагностике цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста / О. В. Качалина [и др.] // *Лечение и профилактика*. – 2013. – № 2 (6). – С. 26-31.
92. Роль цервицитов в акушерско-гинекологической патологии / Ю. И. Тирская [и др.] // *Лечащий врач*. – 2009. – № 10. – С. 63-66.
93. Рудакова, Е. Б. Влагилищный дисбиоз и патология шейки матки / Е. Б. Рудакова, О. В. Лазарева // *Клиническая гинекология* / Под ред. проф. Прилепской В.Н. – М. : «МЕДпресс-информ», 2007. – С. 120-127.
94. Рудакова, Е. Б. Псевдозерозия шейки матки (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... доктора мед. наук. – М., 1996. – 42 с.
95. Русак, Ю. Э. Диагностика и лечение инфекций урогенитального тракта, ассоциированными с хламидиями и микоплазмами / Ю. Э. Русак. – Сургут, 2008. – С. 2-15.
96. Русакевич, П. С. Заболевания шейки матки / П. С. Русакевич. – Минск : Высшая школа, 2000. – С. 365.
97. Рюмин, Д. В. Современные аспекты диагностики мочеполового трихомониаза / Д. В. Рюмин // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2009. – № 1. – С. 31-38.
98. Савичева, А. М. Особенности микробиологической диагностики репродуктивно значимых инфекций / А. М. Савичева // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 4. – С. 11-15.
99. Самойлова, Н. А. Радиоволновой хирургический метод в лечении патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 22 с.

100. Самосудова, И. Б. Совершенствование лечебно-диагностических подходов при цервикальном предраке, ассоциированном с папилломавирусной инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Б. Самосудова. – М., 2013. – 22 с.
101. Свирская, С. В. Социально-гигиенические факторы риска рака шейки матки / С. В. Свирская, А. Т. Егорова // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 331-332.
102. Серeda, Н. Б. Иммунопатогенез папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. Наук / Н. Б. Серeda. – Владивосток, 2010. – 25 с.
103. Сидорова, И. С. Бактериальный вагиноз : особенности этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, А. Э. Кадырова // Гинекология. – 2011. – № 1. – С. 64-69.
104. Снигур, Н. В. Интраэпителиальные неоплазии и микроинвазивный рак шейки матки. Клинические и молекулярно-биологические особенности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Снигур. – М., 2009. – 26 с.
105. Снисаренко, Е. А. Радиохирургический метод лечения доброкачественных заболеваний шейки матки / Е. А. Снисаренко // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 102-104.
106. СОХ-2 регуляторный путь при прогрессировании интраэпителиальной неоплазии шейки матки / Е. А. Коган [и др.] // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». – М., 2010. – С. 147-148.
107. Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности / А. В. Свиpин [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2009. – № 2. – С. 50-53.

108. Сравнительный анализ процессов заживления хирургических ран при использовании различных видов радиочастотных режущих устройств и металлического скальпеля / В. А. Ступин [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 4. – С. 9-14.
109. Стрижаков, А. Н. Клиническая кольпоскопия / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева. – М. : Медицина, 2002. – 91 с.
110. Терещенко, С. Ю. Оптимизация диагностики, лечения и реабилитации фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста с рубцовой деформацией шейки и без деформации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Ю. Терещенко. – Благовещенск, 2006. – 23 с.
111. Титмушш, Э. Шейка матки. Цитологический атлас / Э. Титмушш, К. Адамс. – М. : Практическая медицина, 2009. – 254 с.
112. Тихомиров, А. Л. Урогенитальный хламидиоз. Современная рациональная фармакотерапия / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания // Клиническая гинекология / Под ред. проф. Прилепской В.Н. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – С. 27-33.
113. Уварова, Е. В. Эффективность терапии бактериального вагиноза у женщин вне беременности / Е. В. Уварова, С. А. Анкирская, Ю. П. Григоренко // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 52-56.
114. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста : учеб. пособие / Е. В. Липова [и др.]. – М. : Российская медицинская Академия последипломного образования, 2009. – С. 5-26.
115. Фотодинамическая терапия к амбулаторной практике гинеколога / К. Г. Серебренникова [и др.] // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 334-336.

116. Фофанова, И. Ю. Урогенитальные микоплазмы и акушерско-гинекологическая патология / И. Ю. Фофанова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 13-15.
117. Хрянин, А. А. Микоплазменная инфекция / А. А. Хрянин. – Новосибирск, 2006. – С. 4-26.
118. Цыганкова, О. Ю. Оптимизация ранней диагностики и профилактики патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека : автореф. дис. канд. мед. наук / О. Ю. Цыганкова. – Омск, 2009. – 24 с.
119. Чепурная, Ю. Ю. Клиническое значение жидкостной цитологии в диагностике заболеваний шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. Ю. Чепурная. – М., 2005. – 23 с.
120. Чернова, Н. И. Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение : методическое письмо / Н. И. Чернова. – М., 2009. – С. 3-20.
121. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов. – М., 2013. – С. 6-13.
122. Шабалова, И. П. Опыт применения жидкостной цитологии в диагностике поражений шейки матки / И. П. Шабалова, Г. Н. Минкина, Ю. Ю. Чепурная // Лаборатория. – 2003. – № 4. – С. 6-7.
123. Шабалова, И. П. Цитологическая диагностика заболеваний шейки матки / И. П. Шабалова, К. Т. Касоян. – М., 2010. – 230 с.
124. Шейка матки, влагалище, вульва : рук. для практикующих врачей / Под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – StatusPaesens, 2014. – С. 310-515.
125. Шилаев, А. Ю. Клиника, диагностика и лечение патологии шейки матки у больных с миомой тела матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Ю. Шилаев. – М., 2009. – 26 с.
126. Шпакова, О. А. Эффективность новых технологий в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Шпакова. – Воронеж, 2005. – 24 с.

127. Эйко, Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Петерсон. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – С. 135-142.
128. Экспрессия вирусных онкогенов p16., Ki67 и вирусная нагрузка при различных вариантах течения урогенитальной папилломавирусной инфекции / Н. П. Евстигнеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 41-45.
129. Экспрессия генов раннего ответа при развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки / П. И. Ковчур [и др.] // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 242-243.
130. Электрохирургическая эксцизия шейки матки и репродуктивная функция / И. Б. Манухин [и др.] // Материалы конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 285-286.
131. Эффективность применения аргоноплазменной коагуляции в акушерстве и гинекологии / А. С. Гаспаров [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 33-36.
132. 3D optical coherence tomography of cervical intraepithelial neoplasia – early experience and some pitfalls / J. K. Gallwas [et al.] // Eur J Gynaecol Oncol.– 2012. – Vol. 33. – P. 37-41.
133. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening : a multicenter evaluation / A. Signer [et al.] // J. Gynecol Cancer. – 2003. – Vol. 13. – P. 804-811.
134. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy / G. Ortoft [et al.] // BJOG . – 2010. – Vol. 117, № 43 – P. 258-267.
135. Application of TruScreen in detecting ASCUS patients / W. Li [et al.] // Asian Pac J Trop Med. – 2011. – Vol. 4. – P. 669-671.

136. Assesment of real optoelectronic method in the detection of cervical intraepithelial neoplasia / D. Pruski [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2008. – Vol. 79. – P. 342-346.
137. Baris, I. The influence of cervicovaginitis agents on epithelial cell changes: comparison of Mardin city's date with the literature / I. Baris, A. N. Keles, Y. A. Karakaya // *Turk Patholoji Derg.* – 2012. – Vol. 28, № 3. – P. 231-237.
138. Barrow, A. J. Impedance measurements for cervical cancer diagnosis / A. J. Barrow, S. M. Wu // *J. Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 107. – P. 40-43.
139. Basic, E. Conization as treatment of choice for precancerous changes and university cervical cancer at the Department of Obstetrics and Gynecology of Clinical Center of Sarajevo University in 2009 / E. Basic, M. Kozaric, A. Suco // *Med Arh.* – 2010. – Vol. 64, № 3. – P. 171-174.
140. Bingjian Lu, M. D. Intraepithelial Neoplasia of the Female Reproductive Tract / M. D. Bingjian Lu, M. D. Xiaoduan Chen // *Intraepithelial Neoplasia.* – Springer Berlin Heidelberg, 2009. – P. 273-340.
141. Both E6 and E7 oncoproteins of human papillomavirus 16 inhibit IL-18-induced IFN-gamma production in human peripheral blood mononuclear and NK cells / S. Lee [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 497 - 504.
142. Carrig, A. Examination of sources of diagnostic error leading to cervical cone biopsies with no evidence of dysplasia / A. Carrig, C. Teschendorf // *Am J Clin Pathol.* – 2013. – Vol. 139, № 4. – P. 422-427.
143. Castanon, A. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study / A. Castanon, P. Brockleharst, H. Evans // *Online library : BMJ.* 2012. Aug 16;345:e5174. doi: 10.1136/bmg.e5174.
144. Castro Romero, JI. Hormonal contraception as a risk factor for developing cervical cancer: biological, epidemiological and immunological evidence / JI Castro Romero, C. Hernandez Giron, V. Madrid Marina // *Ginecol Obstet Mex.* – 2011. – Vol. 79, № 9. – P. 533-539.

145. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings / L. Bruni [et al.] // *J. Infect Dis.* – 2010. – Vol. 202, № 12. – P. 1789-1799.
146. Cervical intraepithelial neoplasia 2+ in low-grade intraepithelial lesion pathologically diagnosed by colposcopy-assisted biopsy / Y. F. Cheng [et al.] // *Zhonghua Yi Za Zhi.* – 2010. – Vol. 90, № 27. – P. 1882-1885.
147. Cervical stenosis following electrosurgical conization / A. C. Monteiro [et al.] // *Sao Paulo Med J.* – 2008. – Vol. 126, № 4. – P. 209-214.
148. Characteristics of the *Chlamydia trachomatis* species – immunopathology and infections / I. C. Choroszy-Krol [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2012. – Vol. 21, № 6. – P. 799-808.
149. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia / E. E. Moore [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, № 1. – P. 101-108.
150. Clinical analysis of the effect of cervical conization on fertility and pregnancy outcome / H. J. He [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol. 42, № 8. – P. 515-517.
151. Clinical efficacy of a new method for LEEP conization with pistol-shaped electroknife // *Akush Ginecol (Sofia).* – 2010. – Vol. 49, № 5. – P. 20-25. No authors listed.
152. Cold-knife versus the loop electrosurgical excision procedure for treatment of cervical dysplasia / T. Bozanovic [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 29. – P. 83-85.
153. Comparison of conization and limited excision of the transformation zone (LETZ) in the treatment of intraepithelial lesions (SIL) of the uterine cervix / E. Gonzalez Bosquet [et al.] // *Eur J Gynecol Oncol.* – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 123-125.
154. Comparison of depth of necrosis achieved by CO₂ – and N₂O- cryotherapy / J. Mariategui [et al.] // *J Gynaecol Obstet.* – 2008. – Vol. 100, № 1. – P. 24-26.

155. Comparison of success rate and complications of contour-loop excision of the transformation zone (C-LETZ) with cold knife conization (CKC) in high grade lesion (HGL) from colposcopic impression / M. Janthanaphan [et al.] // *J Med Assoc Thai.* – 2009. – Vol. 92, № 12. – P. 1573-1579.
156. Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases in the Central and Eastern Europe and Central Asia Region. Vaccine HPV and Disease Prevention 2013 / F. X. Bosch [et al.] // Online library: www.elsevier.com/locate/vaccine, vii-ix, H1-H31.
157. Concordance between hybrid capture 2 results performed on cervical samples obtained before and immediately after visual inspection with acetic Acid test / P. Basu [et al.] // *Int J Prev Med.* – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 191-195.
158. Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervicalcancer screening tests / T. Wright [et al.] // *J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 197, № 4. – P. 346 - 355.
159. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions / B. Prato [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 90-94.
160. Cox, J. T. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade I or negative colposcopy and directed biopsy / J.T. Cox, M. Schiffman, D. Solomon // *Am Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol.188. – P. 1406-1412.
161. Cytologic follow-up with CIN treated by LLETZ, Cold knife Conization and Semm's cold coagulation / G. Grubisic [et al.] // *Coll Antropol.* – 2010. – Vol.34, № 1. – P. 13-17.
162. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population / G. Coliopoulos [et al.]. // Published Online : 7 Jul 2010, Onlinelibrary.wily.com. doi/10.1002/ 14651858. CD008587/ abstract.

163. Damery Adverse outcome after colposcopy / Sarah M Flanagan [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2011. – Vol. 11, № 2. – Published online 2011 January 20. – doi: 10.1186/1472-6874-11-2.
164. Diagnostic possibilities of the electroexcision and cold knife conization for precancerous lesion of the uterine cervix / V. Zlatkov [et al.] // *J BUON*. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 27-30.
165. Direct colposcopic vision used with the LLETZ procedure for optimal treatment of CIN: results of joint cohort studies / X. Corcopino [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2013. – Vol. 288, № 5. – P. 1087-1094.
166. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial / R. Sankaranarayanan [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9585. – P. 398-406.
167. Eide, M. L. HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer / M. L. Eide, H. Debaque // *Ann Pathol*. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 401-409.
168. Electrosurgery of cervical changes and its place in cervical cancer prophylaxis / W. Rokita [et al.] // *Ginecol. Pol.* – 2009. – Vol. 80. – P. 856-860.
169. Endocervicoscopy: a new technique for the diagnostic work-up of cervical intraepithelial neoplasia allowing a tailored excisional therapy in young fertile women / G. Bifulco [et al.] // *Fertil Steril*. – 2010. – Vol. 94, № 7. – P. 2726-2731.
170. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) in cervical mucosa / S. C. Chauhan [et al.] // *Meth/in Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 471. – P. 439-456.
171. Gaijar, K. Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment / K. Gaijar, P. P. Martin-Hisch, A. Bryant // *Online library : Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Oct 17;10:CD006120.doi: 10.1002/14651858.CD006120.pub3.

172. Galaal, K. Recurrence after treatment (LLETZ) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): impact of human papilloma virus (HPV) test / Galaal K., Esther van der Heijden., Bryant A. // Published Online : 3 OCT 2013 doi/10.1002/14651858.CD010757.
173. Genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with cervical lesions in Bioco, Equatorial Guinea / B. Garcia-Espinosa [et al.] // Journal List Diagn Pathol. – 2009. – Vol. 4. – P. 31.
174. High prevalence of human papillomavirus type 58 in patients with cervical pre-malignant lesions in southern Brazil / S. Paesi [et al.] // J. Med.Virol. – 2009. – Vol. 81, № 7. – P. 1270-1275.
175. High-risk human papilloma virus infection decreases the frequency of dendritic Langerhans' cells in the human female genital tract // Rafael Jimenez-Flores [et al.] // Immunology. – 2006. – Vol. 117, № 2. – P. 220-228.
176. High-risk and low-risk human papillomavirus and the absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia or cancer / L. T. Thomsen [et al.] // Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 123, №1. – P. 57-64. – doi: 10.1097/ AOG.0000000000000056.
177. Human papillomavirus E7 oncoprotein increases production of the anti-inflammatory interleukin-18 binding protein in keratinocytes / K. H. Richards [et al.] // J Virol. – 2014. – Vol. 88, № 8. – P. 4173-4179. – doi: 10.1128/JVI.02546-13. Epub 2014 Jan 29.
178. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions / M. Arbyn [et al.] // Published Online : 20 Dec 2012, Onlinelibrary.wily.com.doi/10.1002/14651858.CD008054/pub2.
179. Kang, W. Diagnostic efficacy of computer extracted image features in optical coherence tomography of the precancerous cervix / W.Kang, N. J.Tresser // Med Phys.– 2011. – Vol. 38. – P. 107-113.
180. Large loop excision of the transformation zone and cervical intraepithelial neoplasia: a 22-year experience / S. M. Stasinou [et al.] // Anticancer res. – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 4141-4145.

181. Mark H Stoler, M. D. The Pathology of Cervical Neoplasia / Mark H Stoler, M. D. // Cervical Cancer: From Etiology to Prevention / T. Rohan [et al.]. – Springer, 2004.
182. No clear evidence to show any one optimal surgical technique is superior for treating precancerous cervix abnormalities / P. P. L. Martin-Hirsch [et al.] // Published Online : [http://summaries.cochrane.org/CD001318 /GYNAECA_no-clear-evidence-to-show-any-one-optimal-surgical-technique-is-superior-for-treating-pre-cancerous-cervix-abnormalities](http://summaries.cochrane.org/CD001318/GYNAECA_no-clear-evidence-to-show-any-one-optimal-surgical-technique-is-superior-for-treating-pre-cancerous-cervix-abnormalities).
183. Nogara, P. R. Cervical cytology of atypical squamous cells cannot exclude high grade intraepithelial lesion (ASC-H): histological results and recurrence after a loop electrosurgical excision procedure / P. R. Nogara, L. A. Manfroni, M. E. Consolaro // Arch Gynecol Obstet. – 2010. – Oct. 30.
184. Optical coherence tomography for the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia / J. K. Gallwas [et al.] // Lasers Surg Med . – 2011. – Vol. 43. – P. 206-212.
185. Pagani, A. A useful technical device to improve the sampling of uterine cervical conization / A. Pagani, M. Iandolo // Pathologica. – 2005. – Vol. 97, № 5. – P. 341-342.
186. Persistence and reappearance of high-risk human papillomavirus after conization / C. F. Gosvig [et al.] // Gynecol Oncol. – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 661-666. – doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.002. Epub 2013 Sep 13.
187. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen / A. Rodriguez-Manfredi [et al.] // Gynecol Oncol. – 2013. – Vol. 128, № 2. – P. 271-276. – doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.020. Epub 2012 Oct 29.
188. Prevalence and treatment outcome of cervicitis of unknown etiology / S. N. Taylor [et al.] // Sex Transm Dis. – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 379-385.
189. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway / O. K. Vintnermyr [et al.]

- // Gynecol Oncol. – 2014. – Vol. 11. –doi: 10.1016/ j.ygyno.2014.03.004. [Epub ahead of print].
190. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotyp attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study / S. De Sanjose [et al.] // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1048-1056.
 191. Role of cervical dendritic cell subsets, co-stimulatory molecules, cytokine secretion profile and beta-estradiol in development of sequelae to Chlamydia trachomatis infection / T. Agrawal [et al.] // J. Reproductive Biology and Endocrinology. – 2008. – Vol. 6. – P. 46.
 192. Role of protein biomarkers in the detection of high-grade diseases in cervical cancer screening programs / C. A. Brown [et al.] // J Oncol. – 2012. – 11 p. – doi:10.1155/2012/289315.
 193. Sadler, L. Cervix surgery and preterm birth / L. Sadler, A. Saftlas // J Perinat Med. – 2007. – Vol. 35, № 1. – P. 5-9.
 194. Sales, K. J. Inflammatory pathways in cervical cancer – the UCT contribution / K. J. Sales, A. A. Katz // S Afr Med J. – 2012. – Vol. 102, № 6. – P. 493-496.
 195. Shepherd, J. P. Intervention for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer / Jonatan P Shepherd, Geoff K Frampton, Petra Harris // Online library : wily.com. doi /10.1002/14651858. CD001035.pub2/abstract, 13 APR 2011.
 196. Sigurdsson, K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a convention Pap smear ? / K. Sigurdsson // Cytopathology. – 2013. – January 20. – doi: 10.1111/cyt. 12037.
 197. Stanley, M. A. HPV: from infection to cancer / M. A. Stanley, M. R. Pett, N. Coleman // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35, № 6. – P. 1456-1460.
 198. Sturgis CD NILM Pap Slides From Women 30 Years of Age and Older With Positive High-Risk HPV DNA: Focused Rescreening Prior to Report Issuance, An Enhanced Quality Control Measure / K. Cormier [et al.] // Am J Clin

- Pathol. – 2014. – Vol. 141, № 4. – P. 494-500. – doi: 10.1309/AJCP98ENFCNOKVAE.
199. The human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces a transcriptional repressor complex on the Toll-like receptor 9 promoter / U. A. Hasan [et al.] // *J Exp Med.* – 2013. – Vol. 210, № 7. – P. 1369-1387. – doi: 10.1084/jem.20122394. Epub 2013 Jun 10.
200. Use of neutral argon plasma in the laparoscopic treatment of endometriosis / C. Nezhat [et al.] // *JLS.* – 2009. – Vol. 13, № 4. – P.479-483.
201. Volant, R. Quality of colposcopy and treatment: data from the national survey of Italian organised cervical screening programmes / R. Volant, P. Giubilato, G. Ronco // *Epidemiol Prev.* – 2008. – Vol. 32 (2 Supl 1). – P. 69-70.
202. Wuest, T. The role of chemokines during herpes simplex virus infection / T. Wuest, D. Carr // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13, № 1. – P. 4862 - 4872.
203. Yasmin, S. A cyto-epidemiology study on married women in reproductive age group (15-49 years) regarding reproductive tract infection in a rural community of West Bengal / S. Yasmin, A. Mukherjee A. // *Indian J Public Health.* – 2012. – Vol. 56, № 3. – P. 204-209.
204. Zlatcov, V. Possibilities of the TruScreen for screening of precancer and cancer of the uterine cervix / V. Zlatcov // *Acush Ginerol.* – 2009. – Vol. 48. – P. 46-50.
205. Zur Hauzen, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account / H. Zur Hauzen // *Virology.* – 2009. – Vol. 384, № 2. – P. 260-265.