

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Московский государственный  
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**МУРАКОВ СТАНИСЛАВ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**

Лечение больных инфекциями, передаваемыми половым путём, и нарушениями  
микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки

14.01.10 – «Кожные и венерические болезни»

14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты

д.м.н., профессор Молочков Антон Владимирович

д.м.н., профессор Попков Сергей Александрович

Москва, 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1 Эпидемиология, этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика и лечение ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища у женщин .....	15
1.1.1 Бактериальный вагиноз .....	15
1.1.2 Аногенитальные бородавки .....	21
1.1.3 Хламидийная инфекция урогенитального тракта .....	28
1.2 Рубцовая деформация шейки матки: определение, эпидемиология, классификация и методы лечения .....	42
1.3 Иммунологические и физико-биологические свойства цервикальной слизи .....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	51
2.1 Клинические методы диагностики .....	51
2.2 Лабораторные методы диагностики .....	51
2.2.1 Методы диагностики ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища .....	51
2.2.2 Методы оценки показателей местного иммунитета шейки матки .....	52
2.2.3 Методы оценки физико-биологических свойств цервикальной слизи .....	53
2.2.4 Методы оценки теста пенетрации сперматозоидов .....	55
2.2.5 Морфологические исследования .....	58
2.3 Инструментальные методы диагностики .....	58
2.3.1 Исследование зеркалами .....	58
2.3.2 Кольпоскопия .....	59
2.4 Методы лечения .....	59
2.4.1 Методы лечения бактериального вагиноза .....	59
2.4.2 Методы лечения аногенитальных бородавок .....	60
2.4.3 Методы лечения хламидийной инфекции нижних отделов	

мочеполового тракта.....	61
2.4.4 Метод органосохраняющих операций при рубцовой деформации шейки матки .....	62
2.4.5 Методы коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при очаговом эндоцервиците .....	68
2.5 Статистическая обработка данных .....	68
<b>ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>72</b>
3.1 Клиническая характеристика больных.....	72
3.2 Результаты диагностики ИППП и бактериального вагиноза .....	76
3.3 Исследование зеркалами, кольпоскопия .....	77
3.4 Распределение больных по группам.....	82
3.5 Состояние местного иммунитета шейки матки на фоне ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища.....	85
3.5.1 Результаты оценки иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов у больных бактериальным вагинозом .....	85
3.5.2 Результаты оценки иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов у пациенток с аногенитальными бородавками.....	88
3.5.3 Результаты оценки иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов у больных хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта.....	91
<b>ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИППП И НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА .....</b>	<b>94</b>
4.1 Клинико-микробиологическая оценка результатов лечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища.....	94
4.1.1 Оценка результатов лечения бактериального вагиноза .....	94
4.1.2 Оценка результатов лечения аногенитальных бородавок .....	99
4.1.3 Оценка результатов лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта.....	102
4.2 Результаты исследования иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов слизистой пробки шейки матки после проведенного лечения .....	105

4.3 Оценка эффективности разработанных методов лечения.....	116
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ФЕРТИЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНДОЦЕРВИКСА.....	119
5.1 Физико-биологические свойства слизистой пробки у пациенток- реконвалесцентов.....	119
5.2 Ультраструктурные особенности эпителия эндоцервикса у пациенток с нарушенными фертильными свойствами цервикальной слизи.....	122
5.3 Коррекция нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при наличии ультраструктурных признаков очагового эндоцервицита .....	139
5.4 Фертильные свойства цервикальной слизи после местной противовоспалительной терапии .....	140
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	142
ВЫВОДЫ .....	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	170
Приложение 1. План проведения статистического анализа.....	189
Приложение 2. Проверяемые статистические гипотезы и применяемые статистические методы .....	191

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфат
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИЛ – интерлейкин
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИФН – интерферон
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- НПВС – нестероидное противовоспалительное средство
- ПВИ – папилломавирусная инфекция
- ПИФ – прямая иммунофлуоресценция
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РМП – реакция микропреципитации
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов
- РОДВК – Российское общество дерматовенерологов и косметологов
- РПГА – реакция пассивной гемагглютинации
- РТ – ретикулярные тельца
- США – Соединённые Штаты Америки
- т-ИФА – твердофазный иммуноферментный анализ
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ЭТ – элементарные тельца
- ANOVA – дисперсионный анализ (пер. с англ. Analysis of Variance)
- BASHH – Британская ассоциация сексуального здоровья и ВИЧ (пер. с англ. British Society for Sexual Health and HIV)

CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний США (пер. с англ. CDC Centers for Disease Control and Prevention)

EMA – Европейское агентство по экспертизе медицинских препаратов (пер. с англ. European Medicines Agency)

IFCPC – Международная федерация цервикальной патологии и кольпоскопии (пер. с англ. International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy)

Ig – иммуноглобулин

IUSTI – Гильдия специалистов по ИППП (пер. с англ. International Union against Sexually Transmitted Infections)

ME – среднее значение (пер. с англ. Mean)

MOMP – основной белок наружной мембраны (пер. с англ. Major Outer Membrane Protein)

NASBA – транскрипционный метод амплификации РНК (пер. с англ. Nucleic Acid Sequence-Based Amplification)

OMP – белки наружной мембраны (пер. с англ. Outer Membrane Proteins)

SD – стандартное отклонение (пер. с англ. Standard Deviation)

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Проблема лечения инфекций, передаваемых половым путём (ИППП), в настоящее время приобрела значительную актуальность вследствие прогрессирующего роста заболеваемости, частого бессимптомного течения и развития осложнений, нередко приводящих к бесплодию (Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2013; Российское общество акушеров и гинекологов, 2014; British Association for Sexual Health and HIV, 2012; Centers for Disease Control and Preventions: Sexually Transmitted Disease Surveillance (США), 2012; European (IUSTI/BO3) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2013; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2012).

В мире ежегодно регистрируется 449 млн. новых случаев излечимых ИППП [42], общая заболеваемость ИППП в Российской Федерации составляет 302,8 случая на 100 000 населения [88].

У женщин репродуктивного возраста наиболее частой причиной патологических влагалищных выделений является бактериальный вагиноз [3]. Частота рецидивирования бактериального вагиноза достигает 15-30% в течение 1-3 месяцев после завершения традиционно применяемой консервативной терапии [199]. Низкая эффективность традиционно применяемых методов лечения бактериального вагиноза может быть обусловлена особенностями сексуального поведения женщины, формированием антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, эндокринными расстройствами [157,158]. Значимым фактором рецидивирующего течения бактериального вагиноза является наличие нарушений местного иммунитета [63].

Частота инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) особенно высока у молодых женщин [46]. Одним из наиболее распространённых клинических проявлений папилломавирусной инфекции (ПВИ) являются аногенитальные бородавки. В Российской Федерации показатели заболеваемости аногенитальными бородавками в 2012 году составили 26 случаев на 100 тыс. населения [81]. Важнейшей причиной клинической

манифестации ПВИ и её рецидивирующего течения является наличие нарушений в иммунной системе [190].

Одной из наиболее распространённых ИППП у женщин является урогенитальный хламидиоз. Эта бактериальная инфекция с внутриклеточной персистенцией возбудителя может протекать бессимптомно, часто хронизируется, рецидивирует и сопровождается различными осложнениями, которые нередко являются причиной бесплодия и невынашивания беременности. По данным различных исследователей, частота рецидивов урогенитального хламидиоза у пациенток, получивших один или несколько курсов антибиотикотерапии, составляет от 2 до 52% [7, 13, 100].

Изучение состояния половых органов женщин, родивших ребенка или прервавших беременность, продемонстрировало, что после родов и прерывания беременности часто возникают разрывы шейки матки [114]. Термин «рубцовая деформация шейки матки» не представлен в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) и в Международной классификации кольпоскопических терминов (Рио-де-Жанейро, 2011, IFCPC [183]), что может приводить к диагностическим ошибкам. Установлено, что каждая вторая обследованная пациентка с рубцовой деформацией шейки матки подвергается длительному, нередко неэффективному лечению [57].

Лечение ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки затруднено тем, что нарушение архитектоники цервикального канала способствует нарушению иммунологического гомеостаза шейки матки. Иммунологический гомеостаз шейки матки обеспечивают свойства слизистой пробки, специфический иммунитет (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками), защитно-приспособительные реакции слизистой оболочки и подслизистого слоя цервикального канала и биофизика движения различных слоев слизистой пробки. У больных с рубцовой деформацией шейки матки нарушение взаимодействия перечисленных факторов, обеспечивающих в совокупности иммунологическую компетентность шейки матки, приводит к срыву

иммунологического гомеостаза, что усугубляется имеющим место «химическим» ожогом эндоцервикса. Всё это способствует развитию персистенции хронического неспецифического цервицита. Присоединение ИППП или развитие нарушений вагинального микробиоценоза приводит к рецидивированию патологического процесса при применении традиционных схем лечения инфекций, что ставит вопрос о совершенствовании методов лечения в данных случаях. В настоящее время не изучены возможности восстановления собственной иммунологической компетентности шейки матки и его роль в предотвращении рецидивов ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища.

Все вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования.

**Цель работы.** Повысить эффективность лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочевого тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки.

### **Задачи исследования**

1. Изучить состояние местного иммунитета при бактериальном вагинозе, аногенитальных бородавках и хламидийной инфекции нижних отделов мочевого тракта у пациенток с интактной и деформированной шейкой матки.

2. Разработать метод комбинированного лечения бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки и оценить ближайшую эффективность лечения традиционно применяемым и разработанным методом с учётом клинико-лабораторных и иммунологических показателей.

3. Разработать метод комбинированного лечения аногенитальных бородавок у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки и оценить ближайшую эффективность лечения традиционно применяемым и разработанным методом с учётом клинических и иммунологических показателей.

4. Разработать метод комбинированного лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочевого тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки и оценить ближайшую эффективность лечения традиционно применяемым и разработанным методом с учётом клинико-микробиологических и иммунологических показателей.

5. Провести сравнительную оценку отдалённых результатов традиционно применяемых методов лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочевого тракта у пациенток с интактной и деформированной шейкой матки.

6. Проанализировать отдалённую эффективность разработанных методов лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочевого тракта на фоне рубцовой деформации

шейки матки и сравнить результаты с данными по отдалённой эффективности лечения этих состояний традиционно применяемыми методами.

7. Оценить функцию эндоцервикса после восстановления архитектоники и локальной иммунологической компетентности шейки матки.

8. Исследовать физико-биологические свойства цервикальной слизи и тест пенетрации сперматозоидов после лечения разработанными методами и изучить ультраструктурные особенности строения цилиндрического эпителия шейки матки у женщин с нарушенными физико-биологическими свойствами шеечной слизи.

9. Разработать метод коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи и оценить его эффективность.

### **Научная новизна**

Впервые проанализировано состояние местного иммунитета у больных бактериальным вагинозом, аногенитальными бородавками и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки.

Впервые на большом клиническом материале установлено, что рубцовая деформация шейки матки является фактором, способствующим рецидивирующему течению бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта.

Доказано, что реконструктивно-пластическая операция методом расслоения, восстанавливающая архитектуру цервикального канала и, соответственно, его собственную иммунологическую компетентность, ликвидирует хронический цервицит, что является основополагающим компонентом патогенетической терапии ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки.

Впервые разработана патогенетически обоснованная тактика комбинированного лечения бактериального вагиноза на фоне рубцовой

деформации шейки матки (на 1 этапе – реконструктивно-пластическая операция на шейке матки, на 2 этапе – традиционно применяемая терапия).

Впервые было доказано, что бактериальный вагиноз, ассоциированный с дефицитом секреторного иммуноглобулина А, излечивается реконструктивно-пластической операцией на шейке матки, обеспечивающей иммунокорректирующий эффект.

Впервые разработана патогенетически обоснованная тактика комбинированного лечения аногенитальных бородавок на фоне рубцовой деформации шейки матки (на 1 этапе – реконструктивно-пластическая операция на шейке матки, обеспечивающая иммунокорректирующий эффект, и лазерная деструкция кондилом, на 2 этапе – традиционно применяемая иммуномодулирующая терапия).

Впервые разработана патогенетически обоснованная тактика комбинированного лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у больных с рубцовой деформацией шейки матки (реконструктивно-пластическая операция на шейке матки, обеспечивающая иммунокорректирующий эффект, выполняемая на фоне традиционно применяемой антибиотикотерапии).

Впервые выявлено, что после лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки слизистая пробка цервикального канала может характеризоваться изменёнными физико-биологическими свойствами и показателем теста пенетрации сперматозоидов.

Впервые на ультраструктурном уровне установлена корреляция изменённых физико-биологических свойств цервикальной слизи с морфологическими изменениями эпителия, его базальной мембраны и субэпителиального слоя.

Впервые разработан и научно обоснован подход к коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при наличии ультраструктурных признаков очагового эндоцервицита.

## **Практическая значимость**

Разработаны и внедрены в практику алгоритмы комбинированного лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у больных с рубцовой деформацией шейки матки, основанные на выполнении реконструктивно-пластической операции, восстанавливающей анатомию шейки матки, проводимой на фоне традиционно применяемой терапии.

Разработана и внедрена в практику методика диагностики состояния местного иммунитета у пациенток с бактериальным вагинозом, аногенитальными бородавками и хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта, позволяющая оценить эффективность лечения этих состояний.

Впервые показано, что анатомическая целостность шейки матки и отсутствие клинико-лабораторных данных за ИППП или бактериальный вагиноз не всегда говорят о функциональной полноценности шейки матки.

Установлено наличие взаимосвязи между нарушениями физико-биологических свойств цервикальной слизи и ультраструктурными изменениями цервикального эпителия.

Разработан и внедрён в практику способ коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при наличии ультраструктурных признаков очагового эндоцервицита.

Разработан лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий выбрать тактику лечения и динамического наблюдения пациенток с ИППП или бактериальным вагинозом на фоне рубцовой деформации шейки матки, что позволит значительно повысить эффективность лечения данной категории больных.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Основной причиной низкой эффективности традиционно применяемых схем терапии бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и

хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у больных с рубцовой деформацией шейки матки является нарушение локальной иммунологической реактивности шейки матки, обусловленное нарушенной архитектурой цервикального канала.

2. Реконструктивно-пластическая операция, восстанавливающая анатомическую структуру шейки матки, является основным патогенетически обоснованным этапом лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки, позволяющим восстановить местный иммунологический гомеостаз и предотвратить развитие рецидивов.

3. После успешного лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки и полного восстановления иммунологического гомеостаза шейки матки цервикальная слизь может характеризоваться изменёнными физико-биологическими свойствами и показателем теста пенетрации сперматозоидов. Анатомическая целостность шейки матки, отсутствие клинико-лабораторных данных за ИППП или бактериальный вагиноз и нормализация показателей местного иммунитета не всегда свидетельствуют о полном восстановлении функции шейки матки.

4. Нарушенные фертильные свойства слизистой пробки шейки матки связаны с морфологическими изменениями эпителия, его базальной мембраны и субэпителиального слоя. Эти изменения обусловлены очаговым воспалительным процессом или атрофическими изменениями в слизистой оболочке цервикального канала.

5. Местное применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является эффективным способом коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при наличии ультраструктурных признаков очагового эндоцервицита, обуславливающих изменение фертильных показателей слизистой пробки.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1 Эпидемиология, этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика и лечение ИППП и нарушений микробиоценоза**

#### **влагалища у женщин**

##### **1.1.1 Бактериальный вагиноз**

Бактериальный вагиноз является наиболее частой причиной патологических вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста [4, 60, 61, 63] и представляет собой инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, ассоциированный с нарушением микроэкологии влагалища [66]. Дисбиоз вагинального биотопа характеризуется заменой лактобактерий на облигатно- и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы [50]. Термин «бактериальный вагиноз» был предложен в 1983 году С.А. Spiegel взамен ранее существовавшему диагнозу «ганднереллезный вагинит» ввиду отсутствия при данном синдроме воспалительного процесса [135].

Распространённость бактериального вагиноза в популяции оценивается в 15-30% [181], но есть данные, свидетельствующие как о значительно более высокой частоте бактериального вагиноза (61% пациенток женских консультаций [137]), так и более низкой (4,9-20% беременных женщин [123]). Широко обсуждается вопрос, является ли бактериальный вагиноз заболеванием, передаваемым половым путём. Мета-анализ Fethers К.А. и соавт. [139] подтвердил, что бактериальный вагиноз обладает характеристиками ИППП. Доказательства в пользу того, что бактериальный вагиноз не относится к заболеваниям, передаваемым половым путём, были представлены другими авторами [195, 202], выявившими схожую частоту данного синдрома у женщин, живущих половой жизнью, и девственниц.

В норме в вагинальном биотопе доминируют лактобактерии, продуцирующие перекись водорода, молочную кислоту и бактериоцины, другие микроорганизмы представлены в незначительном количестве. При бактериальном вагинозе происходит уменьшение количества или полное

исчезновение лактобактерий и резкое увеличение количества факультативных и облигатных анаэробов [48, 62, 63]. Патогенез заболевания связан с повышением рН влагалища от нормального уровня 3,5-4,5 до 7,0, при котором устраняется ингибирующее действие перекиси водорода на рост анаэробной микрофлоры [140]. Не менее значимыми являются гормональные факторы [157,158] и нарушения системного и местного иммунитета [24, 63, 127].

К анаэробным микроорганизмам, наиболее часто обнаруживаемым во влагалищных выделениях пациенток с бактериальным вагинозом с помощью культурального исследования, относятся *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides (Prevotella)*, *Mycoplasma hominis* и *Mobiluncus spp.*, с применением молекулярно-биологических методов – *Atopobium vaginae*, *BVAB1-3 (Clostridiales)*, *Megasphaera*, *Sneathia* и *Leptotrichia* [143, 196]. Исследования микробов в составе биоплёнок у пациенток с бактериальным вагинозом отражает основную роль в патогенезе заболевания *G. vaginalis*, составляющую 90% бактериального биотопа [192]. В качестве значимого этиологического агента заболевания рассматривается также *A. vaginae* [66].

Типичными клиническими проявлениями бактериального вагиноза являются гомогенные белые или жёлтые влагалищные выделения с типичным «рыбным» запахом, усиливающиеся после половых контактов и менструаций [18, 70, 72]. Диагноз бактериального вагиноза устанавливается на основе наличия не менее 3-х из 4-х клинико-лабораторных критериев Amsel R. и соавт. [118]:

- специфических жидких гомогенных выделений из влагалища;
- рН вагинальных выделений выше 4,5;
- положительного аминowego теста;
- «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

Для лабораторной диагностики бактериального вагиноза применяется микроскопическое исследование, а также культуральный и молекулярно-биологические методы.

Микроскопический метод является наиболее доступным, информативным и достоверным методом диагностики бактериального вагиноза [83]. В настоящее время применение микроскопического метода для диагностики бактериального вагиноза рекомендовано Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК, 2013) [66], Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ, 2014) [50], Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2010) [128], Гильдией специалистов по ИППП (IUSTI, 2011) [185] и Британской ассоциацией сексуального здоровья и ВИЧ-инфекции (BASHH, 2012) [151]. Клиническим материалом являются влажные (нативные) препараты выделений, забор которых осуществляется с передней стенки влагалища и с заднего свода [50]. Влагалищный мазок при бактериальном вагинозе характеризуется следующими признаками:

- отсутствие или уменьшение количества лактобацилл – грамположительных палочек различной длины и толщины;
- увеличение количества полимикробной флоры (мелких и средних кокков, вибрионов), покрывающей всё поле зрения;
- наличие «ключевых» клеток – поверхностных клеток плоского влагалищного эпителия, покрытых множеством бактерий вследствие прямой адгезии на поверхности эпителиальных клеток и «суперадгезии» на адгезированные микробные клетки;
- отсутствие лейкоцитарной реакции.

Для диагностики бактериального вагиноза также применяется полуколичественная оценка окрашенных по Граму влагалищных мазков, оцениваемых в интервале от 0 до 10 баллов, предложенная R.P. Nugent в 1991 году [174]. Данный метод рекомендован РОАГ [50], IUSTI [164] и BASHH [151]. Производится определение относительной доли морфотипов бактерий по наличию больших грамположительных палочек (морфотипы *Lactobacillus spp.*), малых грамотрицательных и грамвариабельных палочек (морфотипы *G. vaginalis*) и изогнутых грамвариабельных палочек (морфотипы *Mobiluncus spp.*). Оценка менее 4 баллов соответствует норме, значение 4-6 является

промежуточным, более 6 – считается характерным для бактериального вагиноза (таблица 1).

Таблица 1

Полуколичественная оценка мазков отделяемого влагалища  
(критерии R.P. Nugent)

Баллы	Морфотипы		
	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>G. vaginalis</i>	Изогнутые грамвариабельные палочки
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ или 2+
2	2+	2+	3+ ил+ 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Культуральное исследование не применяется для верификации диагноза бактериального вагиноза в рутинной практике, но может применяться для установления видового и количественного состава вагинальной микрофлоры при наличии у пациентки изменений влагалищного биотопа, свойственных бактериальному вагинозу:

- выделение и идентификация *G. vaginalis*;
- выделение и идентификация других факультативных и/или облигатных анаэробов;
- выделение и идентификация *Lactobacillus* (при бактериальном вагинозе наблюдается отсутствие роста лактобацилл или резкое снижение их количества);
- выделение и идентификация *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* [66].

Применение культурального метода для выявления *G. vaginalis* не рекомендовано CDC и BASHN, так как данный метод не является специфичным [113]: в норме *G. vaginalis* может быть культивирована из влагалища более чем 50% женщин [151], – однако имеются исследования, показавшие, что высокая

относительная доля *G. vaginalis* во влагалищном биотопе является характерным признаком бактериального вагиноза [170].

Молекулярно-биологические методы исследования могут применяться для идентификации видового и количественного состава лактобацилл, *A. vaginae*, *G. vaginalis*, *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* и других, в том числе трудно культивируемых и некультивируемых бактерий [66].

Бактериальный вагиноз увеличивает риск осложнений беременности: хориоамнионита, невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования [160, 169], поэтому существенное значение имеет своевременное и адекватное лечение заболевания. С учётом особенностей этиологии и патогенеза бактериального вагиноза, лечение заболевания осуществляется с применением препаратов, воздействующих на анаэробную составляющую бактериальной флоры: метронидазола и клиндамицина [54, 55].

Метронидазол – производное 5-нитроимидазола, обладающее противопаразитарной и антибактериальной активностью. Механизм действия препарата связан с нарушением структуры ДНК простейших и бактерий. Метронидазол обладает сильным бактерицидным действием в отношении анаэробных бактерий и не оказывает бактерицидного действия в отношении большинства аэробных бактерий. Взаимодействие метронидазола с алкоголем может сопровождаться развитием тяжёлых побочных (дисульфирамоподобных) реакций: абдоминальной боли спастического характера, тошноты, рвоты, головной боли, внезапного прилива крови к лицу. Для предотвращения развития дисульфирамоподобных реакций во время терапии бактериального вагиноза метронидазолом и, по крайней мере, в течение 48 часов после её завершения пациенткам необходимо воздерживаться от приёма алкоголя [40, 54, 117].

Клиндамицин представляет собой антибиотик группы линкозамидов, высокоактивный в отношении грамположительных аэробов и анаэробных бактерий. Клиндамицин связывает 50S субъединицу бактериальных рибосом, что приводит к подавлению синтеза белка [35]. В ряде исследований было установлено, что клиндамицин может снижать микробную адгезию и усиливать

фагоцитоз по отношению к гликокаликсу бактерий [141, 168, 184]. Стоимость препаратов клиндамицина выше, чем стоимость препаратов метронидазола, однако эффективность этих антибиотиков по данным большинства исследований является сопоставимой [54, 119]. Важно отметить, что при вагинальном введении клиндамицина выраженность нежелательных явлений ниже, чем при системном применении метронидазола [102, 119]. Клиндамицин в лекарственной форме вагинального крема содержит компоненты, которые могут уменьшить прочность изделий из латекса или каучука, поэтому использование презервативов, влагалищных противозачаточных диафрагм и других средств из латекса во время интравагинальной терапии клиндамицином не рекомендуется [35].

Тинидазол – препарат, обладающий противопрозоной и антибактериальной активностью. Являясь высоколипофильным препаратом, тинидазол проникает внутрь клетки возбудителя, в которой восстанавливается нитроредуктазой, угнетает синтез и повреждает структуру ДНК. Как и метронидазол, тинидазол усиливает действие алкоголя и может приводить к развитию дисульфирамоподобных реакций [39].

Клиническими рекомендациями РОДВК [66], РОАГ [50], CDC [128], IUSTI [185] и BASHN [152] в качестве препаратов выбора предусмотрены следующие схемы терапии бактериального вагиноза:

- клиндамицин, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней или
- метронидазол, гель 0,75% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 5 дней или
- метронидазол, таблетки 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 дней<sup>1</sup> или
- тинидазол, таблетки 2,0 г 1 раз в сутки перорально в течение 3 дней<sup>2</sup> или

<sup>1</sup> Рекомендован РОДВК [66], РОАГ [44], CDC [113] и BASHN [134].

<sup>2</sup> Рекомендован РОДВК [66], в качестве альтернативной схемы рекомендован РОАГ [50], CDC (2,0 г в течение 2 дней) [128] и BASHN (2,0 г однократно) [151].

- метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг 1 раз в сутки 7 дней<sup>3</sup>.

Альтернативные схемы лечения:

- клиндамицин, овули 100 мг интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 3 дней<sup>4</sup> или
- клиндамицин, капсулы 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней или
- метронидазол, таблетки 2,0 г перорально однократно<sup>5</sup> или
- тинидазол, таблетки 1,0 г 1 раз в сутки перорально в течение 5 дней<sup>6</sup>.

Согласно клиническим рекомендациям РОАГ [50], лечение бактериального вагиноза должно включать второй этап терапии с вагинальным применением пробиотиков, а также препаратов молочной или аскорбиновой кислот. В настоящее время данный подход не рекомендован РОДВК [66], CDC [128], IUSTI [185] и BASHN [152] по причине недостаточной доказательной базы.

Мужчинам, являющимся половыми партнёрами женщин, страдающих бактериальным вагинозом, лечение не показано [50, 66, 128, 152, 185].

Критериями эффективности лечения бактериального вагиноза являются клиническое выздоровление и нормализация лабораторных показателей [66].

### **1.1.2 Аногенитальные бородавки**

Аногенитальные (венерические) бородавки – клиническое проявление ПВИ чаще всего 6 и 11 ДНК-типов, характеризующееся появлением экзофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках гениталий [6, 9]. Возможность инфицирования ВПЧ при половых контактах составляет 60-80% [154]. По результатам клинического исследования квадριвалентной вакцины против ВПЧ, включавшего женщин из 16 стран мира, заболеваемость аногенитальными бородавками в группе плацебо составила 0,87 случаев 100

---

<sup>3</sup> Рекомендован РОАГ [50].

<sup>4</sup> Рекомендован РОДВК [66], РОАГ [50] и CDC [128].

<sup>5</sup> Рекомендован РОДВК [66].

<sup>6</sup> Рекомендован РОДВК [66] и РОАГ [50].

женщин, находящихся в группе риска инфицирования [146]. В исследовании, проведенном на базе клиник, занимающихся лечением ИППП в Австралии, заболеваемость венерическими бородавками среди молодых женщин составила 2,19 случая на 1000 населения с наиболее высокими показателями среди девушек в возрасте 20-24 года, достигавшими 8,61 случаев на 1000 [180]. Заслуживают внимания данные, согласно которым 5,6% сексуально активных американцев в возрасте 18-59 лет в то или иное время их жизни выставлялся диагноз аногенитальных кондилом [134]. Для женщин в возрасте 18-45 лет, живущих в Скандинавских странах, аналогичный показатель составил 10,6% [156].

Результаты систематического обзора, включающего данные PubMed и EMBASE за последние 12 лет (2001-2012 гг.), свидетельствуют о том, что ежегодно уровень заболеваемости аногенитальными кондиломами в мире колеблется от 160 до 289 случаев на 100 тыс. населения [178]. В Российской Федерации показатели заболеваемости аногенитальными бородавками в 2012 году составили 26,0 случаев на 100 тыс. населения с наиболее высоким уровнем заболеваемости в Северо-Западном и Приволжском федеральных округах – 38,8 и 37,7 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Наиболее уязвимой для инфицирования ВПЧ являются лица в возрасте от 18 до 29 лет, среди которых регистрируются высокие интенсивные показатели заболеваемости аногенитальными бородавками, составляющие 55-65% от всех ИППП [81].

К факторам, повышающим риск инфицирования ВПЧ 6 и 11 типов, относят рискованное сексуальное поведение (раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, игнорирование использования барьерной контрацепции), половые контакты с лицами, инфицированными ВПЧ, наличие других ИППП и ВПЧ ДНК-типов высокого онкогенного риска [27, 146, 199].

ВПЧ относится к семейству паповавирусов, к группе ДНК-содержащих вирусов с двухцепочечной ДНК. Вирионы не имеют оболочки, диаметр их составляет 50-55нм. Капсид имеет форму икосаэдра и состоит из 72 капсомеров [161]. Двуспиральная кольцевидно скрученная ДНК включает около 8000

основных пар и кодирует всего 8 открытых рамок считывания. В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки, контролирующие репликацию, транскрипцию и клеточную трансформацию вируса, кодируются онкопротеинами Е6 и Е7. Поздние белки L1 и L2 кодируют структурные белки вириона. Каждый из этих белков является иммуногенным [64, 73, 79].

В настоящее время выделено более 200 генотипов ВПЧ, более 100 из которых имеет свой порядковый номер в соответствии с идентификацией [23, 47, 131]. По результатам сравнения нуклеотидных последовательностей были выстроены филогенетические деревья с ответвлениями родственных типов, согласующихся с известным тканевым тропизмом и канцерогенным потенциалом. С учётом вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак типы ВПЧ разделяют на ДНК-типы низкого и высокого онкогенного риска. От 25 до 80 типов ВПЧ с различным онкогенным потенциалом поражают генитальный тракт [71]. Этиологическим агентом генитальных остроконечных кондилом более чем в 95% случаев является ВПЧ 6 и 11 типов [124].

Вирус характеризуется тропизмом к незрелым клеткам базального слоя кожи и слизистых оболочек. Результатом внедрения ВПЧ является клеточная пролиферация без продукции новых вирусных частиц, так как активно пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать полный цикл развития вируса, который происходит в высокоспециализированных клетках зернистого и шиповатого слоёв многослойного эпителия и поверхностных эпителиоцитах цервикального канала [58, 89].

Инкубационный период аногенитальных бородавок короткий и по данным разных авторов может длиться от 3 недель до 8 месяцев [120, 175, 179] и в среднем составляет 3,1 месяца. В патогенез заболевания вовлечена система клеточного иммунитета и гуморальный иммунный ответ, что объясняет как самоэлиминацию вируса, наблюдающуюся у 80% инфицированных женщин [2, 17], так и персистирующее течение заболевания [84].

Остроконечные кондиломы женского урогенитального тракта представляют собой пальцеобразные выпячивания на поверхности кожных покровов и слизистых оболочек, имеющие типичный “пестрый” и/или петлеобразный рисунок и располагающиеся на коже наружного отверстия уретры, больших и малых половых губ, входа во влагалище, влагалища и шейки матки [73]. Для визуализации кондилом может применяться проба с 3% раствором уксусной кислоты, после обработки которой кондиломы в течение нескольких минут сохраняют серовато-белую окраску с усилением сосудистого рисунка. [74, 81].

Субъективно аногенитальные бородавки могут проявляться зудом, парестезиями, болезненностью и кровоточивостью в области поражения, а также диспареунией [67, 74].

При гистологическом исследовании остроконечных кондилом роговой слой состоит из паракератотических клеток, зернистый слой отсутствует. Эпидермис находится в состоянии акантоза и резко выраженного папилломатоза, эпителиальные выросты утолщаются, удлиняются и ветвятся, наблюдается вакуолизация верхних слоев эпидермиса. Дерма резко отечная, сосуды ее расширены, отмечаются очаговые воспалительные инфильтраты [73].

Диагноз аногенитальных бородавок выставляется на основе клинических проявлений, однако для верификации диагноза также могут использоваться методы лабораторной диагностики [81].

Выявление ПВИ осуществляется с помощью молекулярно-биологических методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК ВПЧ, – полимеразной цепной реакции (ПЦР) и метода гибридного поглощения. ПЦР-диагностика осуществляется путём многократно повторяющихся циклов синтеза (амплификации) специфической области ДНК-мишени в присутствии термостабильной ДНК-полимеразы, дезоксинуклеозидтрифосфатов (дНТФ), соответствующего солевого буфера и олигонуклеотидных затравок – праймеров, которые определяют границы амплифицируемого участка репликации. Каждый цикл состоит из трех стадий с различными температурными режимами. На

первой стадии при 94°C происходит разделение ДНК, затем при 54-58°C присоединение (отжиг) праймеров к гомологичным последовательностям на ДНК-мишени, и при температуре 72°C протекает синтез новых цепей ДНК путем удлинения праймера в направлении 5'-3'. В каждом цикле происходит удвоение числа копий амплифицируемого участка, что позволяет за 25-40 циклов наработать ДНК, соответствующую размеру этого участка, в количестве, достаточном для ее определения с помощью электрофореза. Метод имеет большую диагностическую значимость и позволяет идентифицировать отдельные типы ВПЧ [78].

При идентификации ВПЧ с помощью метода гибридного поглощения происходит ДНК-гибридизация в растворе с последующей сорбцией на полистероловой планшете [122]. Применение данного метода позволило определить более 200 генотипов ВПЧ, но перспективным для практической работы является идентификация с помощью метода гибридного поглощения ВПЧ ДНК-типов высокого и низкого онкогенного риска, поражающих генитальный тракт [142].

Применение молекулярно-биологических методов для идентификации ВПЧ рекомендовано РОДВК [81], РОАГ [50] и CDC [150]. В то же время, согласно рекомендациям IUSTI [162], при аногенитальных бородавках ДНК-типирование не представляет информации, значимой для клинического использования, поэтому является нецелесообразным.

Значимой является дифференциальная диагностика аногенитальных бородавок с клиническими проявлениями сифилиса и кожными болезнями (контагиозным моллюском, фиброэпителиальной папилломой и себорейным кератозом) [81]. У мужчин остроконечные кондиломы также дифференцируют с «папулезным ожерельем» полового члена в виде 1-3 рядов отдельных нессливающихся папул диаметром 1-2 мм, расположенных по окружности венца головки полового члена и/или симметрично около уздечки крайней плоти. У женщин проводится дифференциальная диагностика аногенитальных бородавок с микропапилломатозом вульвы, который представляет собой нессливающиеся

папулы правильной формы, расположенные симметрично на внутренней поверхности малых половых губ и в области преддверия влагалища, и считается вариантом нормы [81, 201].

Основным направлением лечения аногенитальных бородавок является их деструкция. Клиническими рекомендациями РОДВК [81], CDC [128], IUSTI [162] и BASHN [129] предусмотрены следующие методы деструкции аногенитальных бородавок:

- цитотоксические методы (подофиллотоксин, крем 0,15%, раствор 0,5% 2 раза в сутки наружно на область высыпаний в течение 3 дней с 4-хдневным интервалом);
- химические методы (комбинация азотной, уксусной, щавелевой, молочной кислот и тригидрата нитрата меди, раствор для наружного применения);
- иммуномодуляторы для местного применения (имиквимод наружно на поражённые участки 3 раза в неделю до полного исчезновения кондилом, но не более 16 недель или внутриочаговое введение препаратов  $\alpha$ -интреферона);
- физические методы (электрокоагуляция, лазерная деструкция, радиохирургическая деструкция, криодеструкция);
- хирургическое иссечение.

Подофиллотоксин в лекарственной форме 0,15% крема рекомендуется применять в терапии аногенитальных бородавок, расположенных в анальной области и области вульвы. Раствор 0,5% рекомендуется применять в терапии аногенитальных бородавок, расположенных на коже полового члена. Курсовое лечение продолжают до исчезновения клинических проявлений, но не более 4-5 курсов. Подофиллотоксин не рекомендуется применять в терапии аногенитальных бородавок, расположенных на слизистой оболочке прямой кишки, влагалища, шейки матки, уретры [43, 159, 186].

Комбинация азотной, уксусной, щавелевой, молочной кислот и тригидрата нитрата меди в лекарственной форме раствора для наружного применения

наносится однократно непосредственно на аногенитальные бородавки при помощи стеклянного капилляра или пластмассового шпателя, не затрагивая здоровых тканей. Не рекомендуется обрабатывать поверхность, превышающую 4-5 см<sup>2</sup>, перерыв между процедурами составляет 1-4 недели [149].

Крем имихимод наносят тонким слоем на пораженные участки кожи на ночь (на 6-8 часов) 3 раза в неделю (через день). Утром крем смывают с кожи теплой водой с мылом. Курс лечения продолжают до полного исчезновения кондилом, но не более 16 недель [33, 147].

При использовании электрокоагуляции деструкция аногенитальных бородавок осуществляется вследствие воздействия на них электрического тока [187]. Лазерная деструкция – это метод удаления остrokонечных кондилом за счёт подвергания её тканей действию излучения хирургического лазера, разрушающего ткань кондиломы [200]. При радиохирургической деструкции рассечение тканей бородавок выполняется при помощи узконаправленных высокочастотных радиоволн [85]. В основе криодеструкции кондилом лежит разрушение кондилом при воздействии низких температур [187]. При хирургическом иссечении удаление бородавок осуществляется при помощи скальпеля [51].

При рецидивирующем течении заболевания может быть рекомендовано применение системных иммуномодулирующих средств [25, 81, 82, 90]. Иммуномодулятор иммуномакс представляет собой лекарственное средство растительного происхождения для парентерального применения. Иммунофармакологические механизмы действия препарата состоят в том, что он активизирует НК-клетки, циркулирующие моноциты, нейтрофильные гранулоциты, тканевые макрофаги и образование антител против чужеродных антигенов. Курс лечения – 6 внутримышечных инъекций по 200 ЕД препарата в 1, 2, 3, 8, 9, 10 дни лечения (курсовая доза 1200 ЕД). Для лечения аногенитальных бородавок курс из 6 инъекций сочетают с деструкцией кондилом одним из общепринятых методов [10, 36].

### 1.1.3 Хламидийная инфекция урогенитального тракта

Хламидийная инфекция является одной из наиболее распространённых ИППП [8, 52, 96] и характеризуется многоочаговыми поражениями мочеполовой системы и их последствиями, оказывающими существенное влияние на репродуктивное здоровье пациентов. Урогенитальный хламидиоз может протекать бессимптомно, часто хронизируется и рецидивирует, что способствует широкому распространению хламидийной инфекции [7]. Наличие хламидиоза нередко приводит к воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ), внематочной беременности и бесплодию [173, 182].

Ежегодно в мире регистрируется около 90 млн. новых случаев хламидиоза [49], в России – свыше 1,5 млн. [43]. Хламидийная инфекция урогенитального тракта характеризуется неуклонным ростом заболеваемости. Так, по данным CDC [128], в период с 1991 по 2011 годы количество новых зарегистрированных случаев хламидиоза в США возросло в 2,5 раза (со 179,7 до 457,6 на 100 тыс. населения). Инфекция наиболее распространена среди лиц молодого возраста, которые живут активной половой жизнью. По сведениям Национальной программы скрининга хламидиоза Великобритании, 10% мужчин и женщин в возрасте до 25 лет инфицированы хламидиями [183]. Markos A.R. установлено, что частота передачи хламидийной инфекции от инфицированного партнера при сексуальном контакте превышает 75% [167].

Большую эпидемиологическую значимость имеет асимптомное течение заболевания, наблюдающееся по данным разных авторов в 49-93% хламидийной инфекции [173]. Частота инфицирования хламидиями беременных составляет 10-40% [94, 182], при отягощённом гинекологическом анамнезе возрастает до 63% [43], что оказывает влияние на внутриутробное развитие плода, исход родов и течение послеродового периода. У 40-60% детей, родившихся от матерей, страдающих хламидиозом, диагностируют клинические формы хламидийной инфекции: конъюнктивит, ринит, назофарингит, пневмонию [182]. Длительно персистирующая хламидийная инфекция в 17 раз повышает риск развития рака шейки матки [75, 76].

Ежегодный мировой экономический ущерб от осложнений хламидийной инфекции неизвестен из-за неопределённой инцидентности и превалентности, однако имеющиеся данные отражают существенную экономическую значимость заболевания: ежегодная стоимость лечения осложнений хламидиоза в Великобритании составляет не менее 110 млн. евро в год, в США – 1-3 млрд. долларов [166].

Самой частой клинической формой урогенитального хламидиоза у женщин является хламидийный цервицит, который у большинства (до 80%) пациенток протекает бессимптомно [187]. При цервицитах различной этиологии хламидийная инфекция выявляется в 1040 случаях на 100 тыс. (примерно у 15% женщин) [100].

Возбудитель хламидиоза *Chlamidia trachomatis* – это грамотрицательные облигатные внутриклеточные паразиты размером 250-1500 нм [69, 76]. От вирусов хламидии отличаются наличием как ДНК, так и рибосом, они имеют цитоплазматическую мембрану и клеточную стенку. Рибосомы хламидий схожи с рибосомами других грамотрицательных бактерий, однако в отличие от последних хламидии подобно вирусам и риккетсиям не способны самостоятельно синтезировать высокоэнергетические соединения (АТФ), у них отсутствуют цитохромы, поэтому метаболизм хламидий обеспечивается преимущественно за счёт метаболизма клеток хозяина и они не способны к внеклеточному размножению [145].

Клеточная стенка хламидий состоит из двойных внутренних и наружных мембран (рис. 1). Антигенные свойства хламидий определяются внутренней мембраной, представленной липополисахаридами, в которые интегрированы белки наружной мембраны (Outer Membrane Proteins, OMP). Антигенная структура включает основной белок наружной мембраны Major Outer Membrane Protein (МОМР), на который приходится 60% общего количества белка, и белками наружной мембраны второго типа (ОМР-2) [116, 144].

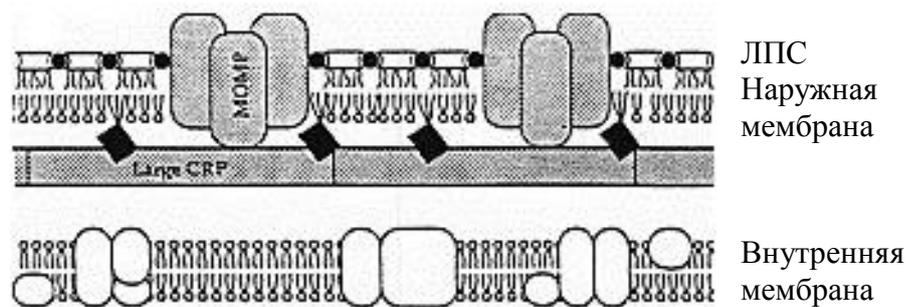


Рис. 1. Структура клеточной стенки хламидий [144]

Цикл развития хламидий включает две формы, отличающиеся по морфологическим и биологическим свойствам: элементарные тельца (ЭТ) и ретикулярные тельца (РТ).

ЭТ – мелкие шаровидные структуры размером 200-500 нм, имеющие компактный нуклеотид и ригидную трехслойную клеточную стенку. Они являются инфекционной формой хламидий и окрашиваются по Романовскому-Гимзе в розовато-фиолетовый цвет. В ЭТ содержится большое количество дисульфидных связей, за счёт которых они могут противостоять осмотическому давлению [69,76]. РТ – большие (800-1500 нм) сферические образования, имеющие тонкую клеточную стенку и фибриллярный нуклеотид. РТ являются вегетативной формой хламидий, и характеризуются голубоватым цветом окрашивания по Романовскому-Гимзе [76, 145].

В результате фагоцитоза ЭТ внедряются в клетку-хозяин, защищаясь от фагоцитоза фагосомной мембраной (рис. 2). В течение 6-8 часов через промежуточные тельца ЭТ реорганизуются, увеличиваясь в размерах и превращаясь в РТ, которые размножаются путём бинарного деления. Дочерние РТ преобразуются в промежуточные тельца и далее в новое поколение ЭТ. В ходе размножения хламидии образуют микроколонии, окружённые мембраной. В составе микроколонии обнаруживаются все стадии развития хламидий. После разрыва стенки везикулы и мембраны клетки-хозяина хламидии высвобождаются, ЭТ инфицируют другие клетки и повторяют цикл развития [76, 98, 189].

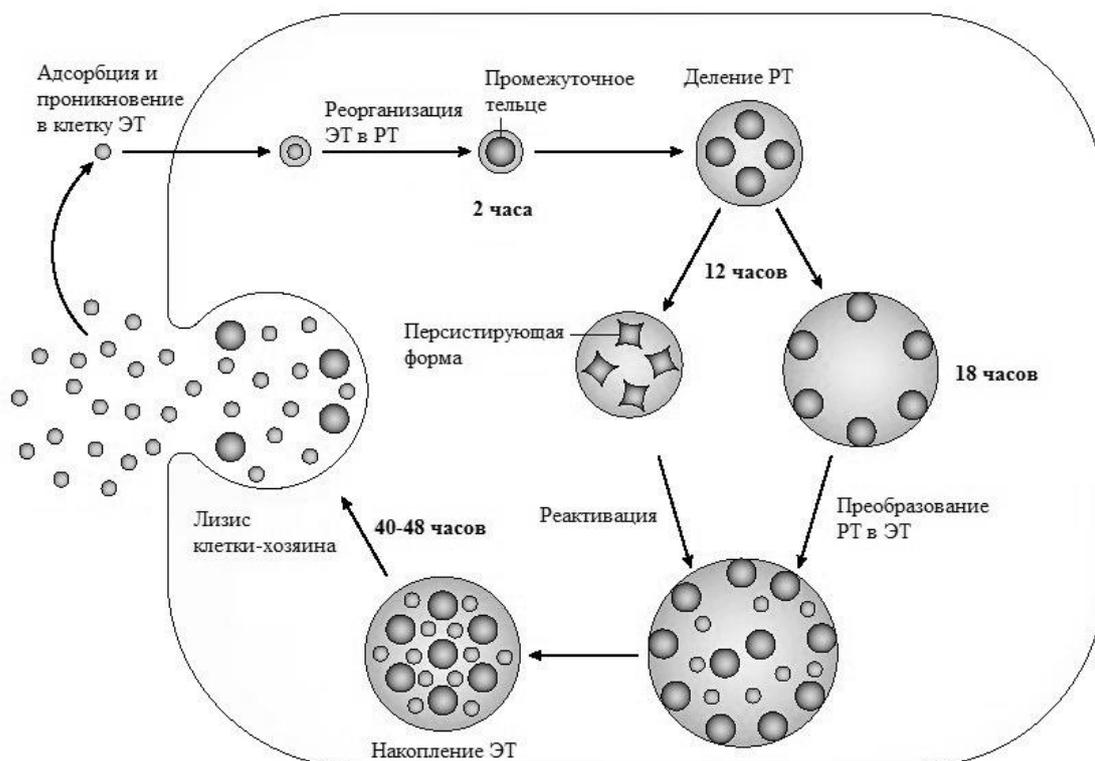


Рис.2. Жизненный цикл *C. trachomatis* [189]

При бессимптомном течении хламидиоза ЭТ высвобождаются из инфицированной клетки через узкий ободок цитоплазмы, при этом клетка-хозяин остаётся жизнеспособной [98].

Установлена возможность персистенции хламидий в эпителиальных клетках и фибробластах инфицированных слизистых оболочек [153]. При поглощении хламидий периферическими моноцитами может происходить их распространение по всему организму. Оседающие в тканях моноциты превращаются в тканевые макрофаги, которые могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких месяцев. Хламидии могут высвобождаться из инфицированных клеток и вызывать образование специфических антител.

Инфицирование взрослых чаще всего происходит при половом контакте с больным хламидиозом, у детей возможен также антенатальный и интранатальный пути. Неполовой путь передачи существенного эпидемиологического значения не имеет. Входными воротами хламидийной

инфекции урогенитального тракта у женщин служат клетки цилиндрического эпителия эндоцервикса и уретры [173, 177]. Также клетками-мишенями может являться цилиндрический эпителий прямой кишки, конъюнктивы, глотки. Первичный очаг инфекции может служить источником восходящей инфекции. У женщин следствием восходящей инфекции могут являться ВЗОМТ и эктопическая беременность. Не исключается гематогенное и лимфогенное распространение возбудителя с генерализацией патологического процесса [76].

Патогенез хламидиоза определяется комплексом процессов взаимодействия паразит-хозяин. Со стороны организма-хозяина защита слизистых оболочек обеспечивается нормальной микрофлорой, секреторными и сывороточными иммуноглобулинами, биологически активными веществами с бактерицидной активностью (лизоцим, система комплемента) и фагоцитирующими клетками. При взаимодействии с чувствительными клетками хламидии используют различные факторы патогенности, позволяющие им проникать внутрь клетки. Внутриклеточный цикл развития хламидий проходит в фагосомах и обеспечивается за счёт подавления фагоцитоза – важнейшего защитного механизма инфицированных клеток. Повреждающее действие на клетки хозяина обеспечивается за счёт токсической активности возбудителя [20, 144].

Гуморальный иммунный ответ определяется выработкой специфических антител: иммуноглобулинов классов М, G, А (IgM, IgG, IgA) и секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA). Начальная защитная реакция приводит к образованию sIgA в очаге инфицирования. IgM появляется в крови через 48 часов после инфицирования и достигает максимума через 4-6 суток с момента заражения, после чего начинает снижаться и обнаруживается IgG [165].

Уничтожение хламидий нейтрофилами возможно до проникновения ЭТ внутрь клетки, дальнейший ответ обеспечивается Т-клеточным звеном. Активированные Т-хелперы продуцируют провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ . Появление цитокинов регистрируется через 20-24 часа после заражения. В области первичного очага появляется отёк и гиперемия

слизистой оболочки, происходит частичная десквамация повреждённого эпителия, определяется лимфоидная инфильтрация с формированием воспалительного экссудата [98, 165].

При отсутствующем или неадекватном лечении, а также на фоне нарушения иммунологической компетентности макроорганизма возможен переход инфекции в латентную стадию [43, 76]. Цикл развития возбудителя останавливается на стадии РТ и под воздействием различных факторов может реактивироваться и привести к обострению воспалительного процесса.

Возможно также развитие хронической формы заболевания, при которой хламидии выделяют белок теплового шока, активирующий аутоиммунные процессы [110]. Аутоенсибилизация может способствовать развитию спаечного процесса и антиспермальных антител, приводящих к бесплодию, нарушению менструального цикла и привычному невынашиванию беременности [133].

Хламидиоз у женщин часто сочетается с патологией шейки матки. Решение вопроса о роли хламидий в патологии шейки матки является весьма актуальным в практике венерологов и гинекологов. Заслуживают внимания результаты исследований [68], в которых при обследовании пациенток с заболеваниями шейки матки хламидиоз был обнаружен у каждой второй женщины. Некоторые авторы предлагают, что инфицированность хламидиями может служить потенциальным фактором дисплазии и рака шейки матки [197].

Хламидийная инфекция характеризуется воспалительным процессом различной степени интенсивности и нередко протекает без клинических проявлений, что обусловлено особенностями жизненного цикла хламидий и взаимодействия паразит-хозяин. Инкубационный период составляет 1-3 недели [76, 78].

Ввиду высокой частоты субъективно бессимптомного или малосимптомного течения пациенты нередко обращаются к врачу на стадии осложнений с вовлечением в воспалительный процесс органов малого таза [98].

По топографии у женщин выделяют хламидийное поражение нижнего (цервицит, уретрит, цистит, вульвовагинит) и верхнего (сальпингит, эндометрит, сальпингоофорит, метроэндометрит) отделов мочеполовой системы, а также экстрагенитальную локализацию патологического процесса [20,76]. Больные хламидийной инфекцией нижних отделов уrogenитального тракта женщины предъявляют жалобы на слизисто-гнойные выделения из половых путей, посткоитальные и межменструальные кровянистые выделения, диспареунию, дизурию и дискомфорт или боль в нижней части живота [98].

Первичный кольпит (вагинит) практически не встречается у женщин репродуктивного возраста с нормальным гормональным фоном, так как хламидии не способны размножаться в многослойном плоском эпителии и при внеклеточной локализации неустойчивы к кислой рН-среде влагалища [94].

Первичный хламидийный кольпит возможен у женщин в менопаузе и при беременности в результате морфологических и функциональных изменений эпителия, связанных с изменениями гормональной активности. Такие больные жалуются на влагалищные выделения, чувство зуда и жжения. Слизистая оболочка влагалища характеризуется гиперемией и отёчностью [20, 94].

Вторичный хламидийный кольпит может развиваться на фоне хламидийного цервицита в результате мацерации эпителия влагалища выделениями из цервикального канала. В результате шейка матки становится отёчной, гиперемированной, вокруг наружного зева образуются эрозии, наблюдается эктопия цилиндрического эпителия, перемещающегося из канала [98].

Цервицит является первичным и наиболее частым проявлением хламидиоза у женщин. Большинство случаев хламидийного цервицита протекает без жалоб [76]. Нередко основными и единственными клиническими проявлениями заболевания являются выделения из влагалища слизистого или слизисто-гнойного характера. Выделения, как правило, являются не очень обильными, поэтому пациентки нередко их не замечают [20,76]. Характерным является появление воспалительного ореола вокруг цервикального зева с

образованием фолликулов и легкая ранимость этой области: прикосновение может вызывать кровоточивость. При длительном течении хронического хламидийного цервицита могут возникать гипертрофические эрозии [98].

Бартолинит – воспаление большой железы преддверия влагалища. Чаще всего является односторонним. Воспаление выводного протока бартолиновой железы может приводить к закрытию выводного протока, застою содержимого с последующим образованием кисты или ложного абсцесса. Клиническая картина характеризуется появлением боли в области наружных половых органов на стороне воспаления, при этом повышается температура, появляется озноб, ухудшается общее состояние. При осмотре отмечается отёк и гиперемия в средней трети большой половой губы, болезненность при пальпации. Симптоматика хронического бартолинита и кисты большой железы преддверия менее выражена, боль отсутствует, возможна диспареуния [20].

Уретрит чаще всего проявляется учащённым мочеиспусканием и пиурией. Высока частота бессимптомного течения, при котором единственным клиническим проявлением является незначительная дизурия, сопровождающаяся повышением количества лейкоцитов в соскобах [98].

Цистит характеризуется болями внизу живота, императивными позывами к мочеиспусканию и поллакиурией (учащённым мочеиспусканием) [20,76].

Восходящая хламидийная инфекция может проявляться поражением слизистой оболочки матки, маточных труб, яичников, околоматочных связок, брюшины, червеобразного отростка слепой кишки, печени и желчного пузыря [94].

Сальпингит – наиболее частое проявление восходящей хламидийной инфекции у женщин. Хламидии поражают эпителий маточных труб, распространяются из шейки матки по эндометрию. Воспалительный процесс последовательно охватывает слизистую, мышечную и серозную оболочки. Нередко наблюдается двухстороннее поражение. Клинические симптомы включают боль в нижней части живота и умеренную лихорадку. Основным и наиболее опасным осложнением сальпингита является бесплодие или

внематочная беременность вследствие нарушения проходимости маточной трубы. При хламидийном сальпингите маточные трубы облитерируются преимущественно в интерстициальном отделе в отличие от неспецифического воспаления, при котором непроходимым чаще всего становится ампулярный отдел маточных труб. В связи с преимущественным поражением слизистой оболочки диагностически значимой является верификация диагноза на основе обнаружения хламидий в содержимом маточных труб. Если просвет маточной трубы закрывается полностью, то содержимое растягивает стенки трубы с формированием гидросальпинкса или пиосальпинкса. При несвоевременном или неадекватном лечении последних возможно образование тубоовариального абсцесса. Распространение инфекции через брюшное отверстие трубы может приводить к поражению яичников и других органов [70, 98].

Сальпингоофорит хламидийной этиологии характеризуется поражением маточных труб и яичников, не имеет специфической симптоматики и может протекать как остро, так и хронически. При остром сальпингоофорите появляются сильные боли внизу живота, лихорадка до 38°C с возможными ознобами, ухудшение общего состояния. Возможны дизурические и диспепсические явления. Гинекологические исследования усиливают боль. При хроническом течении больных беспокоят тупые ноющие боли, локализованные в нижней части живота или в области поясницы, температурная реакция субфебрильная или нормальная. Нередки жалобы на диспареунию и бесплодие. Течение, как правило, длительное, с ремиссиями и рецидивами [98].

Эндометрит – инфицирование хламидиями внутренней поверхности матки с преимущественным поражением базального слоя эндометрия. Клинические признаки хламидийного эндометрита неспецифичны и включают лихорадку различной степени с ознобом, боли внизу живота, иррадиирующие в крестец или паховые области, обильные серозно-гнойные выделения из канала шейки матки, нередко сукровичные [8, 76].

Диагностика хламидиоза, как и любого другого инфекционного заболевания, основывается на клинических, эпидемиологических,

инструментальных и лабораторных данных. Ввиду широкого полиморфизма клинических проявлений, отсутствия патогномичных симптомов и широкого распространения атипичного, малосимптомного и бессимптомного течения заболевания, первостепенное значение имеет лабораторная диагностика хламидийной инфекции [98].

Клиническим материалом для лабораторного исследования при урогенитальном хламидиозе у женщин являются мазки, соскобы отделяемого со слизистой оболочки уретры, цервикального канала, влагалища, нижнего отдела прямой кишки, отделяемое ротоглотки, больших вестибулярных и парауретральных желез, конъюнктивы. При исследовании молекулярно-биологическими методами возможен забор первой порции свободно выпущенной мочи [50].

Согласно современным международным стандартам и постулатам доказательной медицины, применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики урогенитального хламидиоза нецелесообразно [86].

Существует множество методов лабораторной диагностики хламидийной инфекции, обладающих различной степенью чувствительности и специфичности (таблица 2).

Согласно клиническим рекомендациям РОДВК [86], применение микроскопического метода, прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА) для диагностики хламидийной инфекции недопустимо.

Чувствительность и специфичность методов диагностики хламидийной инфекции по данным литературы [43, 44]

Методы	Чувствительность	Специфичность
Микроскопический	5-30%	10-20%
Культуральный	60-90%	100%
Прямая иммунофлуоресценция (ПИФ)	50-90%	85-99%
Иммуноферментный анализ (ИФА)	20-85%	80-97%
ПЦР	90-98%	98-100%
NASBA	98-100%	99-100%

Культуральный метод основан на выделении живого возбудителя в культуре клеток *in vitro* и характеризуется наиболее высокой стоимостью и трудоёмкостью. Для выделения хламидий могут использоваться различные культуры клеток (L-929, McCoу, HeLa-229), обработанные циклогексимидом. При окрашивании по Романовскому-Гимзе ЭТ хламидий имеют розовый цвет, РТ – синий. Метод характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, поэтому длительное время считался «золотым стандартом» диагностики УГХ, пока в 2000 году Третье Европейское совещание по хламидиям (2000) не пересмотрело данную позицию по причине появления данных о положительных результатах ИФА и ПИФ при отрицательном результате культурального метода [44]. В настоящее время применение метода не рекомендовано в рутинных исследованиях и для установления этиологии бесплодия [86].

Молекулярно-биологические методы диагностики урогенитального хламидиоза основаны на обнаружении в клинических образцах специфических фрагментов ДНК и/или РНК хламидий. Чувствительность и специфичность этих методов близка к 100%, они не требуют сохранения жизнеспособности возбудителя и могут использоваться с любым клиническим материалом, включая мочу и эякулят [75, 76].

Метод ПЦР позволяет обнаружить даже единичные клетки хламидий, при этом возможно определение как живого возбудителя, так и оставшихся фрагментов генетического материала [86, 128]. ПЦР в реальном времени (или количественная ПЦР) позволяет одновременно осуществить амплификацию и измерение количества молекул ДНК, то есть, идентификацию и количественное определение возбудителя [44]. Контроль излеченности на основе методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) может осуществляться через месяц после окончания антибактериальной терапии.

NASBA – транскрипционный метод амплификации РНК. Так как мишенью для NASBA служат рибосомальные РНК, количество которых в клетке значительно выше, чем ДНК, чувствительность метода превышает чувствительность ПЦР [44]. Ещё одним преимуществом NASBA является возможность определения жизнеспособных хламидий [128]. Данное свойство обусловлено меньшей стабильностью РНК по сравнению с ДНК: РНК достаточно быстро деградирует при гибели и разрушении клетки, поэтому контроль эффективности терапии с помощью NASBA может осуществляться уже через 14 дней после окончания приема антибиотиков [44]. Основным недостатком метода является высокая стоимость.

В настоящее время применение молекулярно-биологических методов для верификации диагноза уrogenитального хламидиоза рекомендовано РОДВК [86], РОАГ [50], CDC [128], IUSTI [163] и BASHH [152].

С учётом возможности перехода хламидийной инфекции в латентную стадию с дальнейшим развитием хронического персистирующего течения и различных осложнений, существенное значение имеет своевременное и адекватное лечение хламидиоза. Лечению подлежат все пациенты, у которых с применением молекулярно-биологических методов или культурального метода был идентифицирован возбудитель хламидиоза, а также их половые партнёры [86, 128]. Целями терапии являются:

- эрадикация *C. trachomatis*;
- клиническая реконвалесценция;

- предотвращение осложнений;
- профилактика заражения здоровых партнёров [86].

С учётом облигатного внутриклеточного паразитизма хламидий, для лечения хламидиоза применяются антибиотики, проникающие во внутриклеточную среду организма: макролиды, тетрациклины и фторхинолоны.

Азитромицин является представителем 15-членных макролидов и относится к подгруппе азалидов. Препарат характеризуется широким антибактериальным спектром, низкой токсичностью, хорошей биодоступностью и переносимостью. Азитромицин способен проникать из сосудистого русла в межклеточное пространство и накапливаться внутри клеток, при этом концентрация активного вещества в фагоцитах в десятки раз превышает концентрацию в крови. Внутриклеточная терапевтическая концентрация сохраняется в течение 10-14 суток. Наиболее распространенными являются желудочно-кишечные побочные эффекты: диарея (5 %), тошнота (3 %), боль в животе (3 %) и рвота. Азитромицин применяется при беременности только в том случае, если польза для матери превосходит возможный риск для плода. Во время лечения азитромицином грудное вскармливание приостанавливают. Азитромицин противопоказан в детском возрасте до 12 лет с массой тела до 45 кг [38].

Доксициклин является препаратом тетрациклинового ряда. Проникая внутрь клетки, активное вещество препарата действует на внутриклеточно расположенных возбудителей, ингибируя синтез протеинов и нарушая связь транспортных аминоксил-РНК с 30S-субъединицей рибосомальной мембраны. По сравнению с тетрациклином, доксициклин характеризуется более высокой биодоступностью, более длительным периодом полувыведения и лучше переносится. При лечении доксициклином, в отличие от других тетрациклинов, нет необходимости соблюдать диету, назначаемую из-за связывания тетрациклинов с ионами кальция. Доксициклин, как и другие препараты тетрациклинового ряда, противопоказан при почечной недостаточности, в период беременности и для лечения детей в возрасте младше 8 лет [41].

Джозамицин относится к группе макролидов. Он представляет собой препарат с 16-ти членным лактоновым кольцом и характеризуется широким антимикробным спектром действия. Концентрация джозамицина в клетках более чем в 20 раз выше, чем во внеклеточной жидкости, поэтому он обладает высокой активностью в отношении инфекций с внутриклеточной персистенцией возбудителя, включая урогенитальный хламидиоз. Препарат является малотоксичным и характеризуется хорошей переносимостью. Возможные побочные эффекты: потеря аппетита, изжога, тошнота и диарея, аллергические реакции. Применение джозамицина разрешено в период беременности после врачебной оценки польза/риск. При назначении кормящим женщинам следует учитывать проникновение препарата в грудное молоко [34].

Клиническими рекомендациями РОДВК [86], РОАГ [50], CDC [128], IUSTI [163] и BASHN [152] в качестве препаратов выбора предусмотрены следующие схемы лечения хламидийной инфекции нижнего отдела мочеполовой системы:

- азитромицин 1,0 г внутрь однократно или
- доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или
- джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней<sup>7</sup>.

Альтернативные препараты:

- левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней или
- офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или
- эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней<sup>8</sup> или
- джозамицин 500-1000 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней<sup>9</sup>.

Продолжительность лечения хламидиоза верхних объектов мочеполовой системы, органов малого таза и экстрагенитальной локализации определяется клиническими проявлениями, результатами лабораторной и инструментальной диагностики и может составлять 14-21 день [86].

Критериями эффективности терапии урогенитального хламидиоза являются эрадикация возбудителя и клиническая реконвалесценция.

---

<sup>7</sup> Рекомендован РОДВК[86].

<sup>8</sup> Рекомендован РОАГ [50], CDC [128], IUSTI [163] и BASHN [152].

<sup>9</sup> Рекомендован IUSTI [163].

Лабораторный контроль эрадикации *C. trachomatis* на основании культурального метода диагностики и метода амплификации РНК (NASBA) осуществляется через 14 дней после окончания терапии, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) – не ранее чем через месяц после окончания лечения [86].

Отсутствие эффекта от лечения чаще всего связано с реинфекцией при отсутствии лечения полового партнёра, иногда причиной неэффективности терапии может быть антибиотикорезистентность и персистенция возбудителя [86, 128]. Возможная тактика ведения больных в таких случаях включает назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы или повторный курс лечения длительностью 10-14 дней [86].

## **1.2 Рубцовая деформация шейки матки: определение, эпидемиология, классификация и методы лечения**

Травматические повреждения шейки матки составляют 27% родовых травм [155], однако оценка состояния половых органов у женщин через 1-3 года после родов отражает значительно более высокую частоту разрывов шейки матки [56, 103]. Данное наблюдение может быть обусловлено формированием при родах и абортах поверхностных боковых надрывов краев наружного зева шейки матки, размеры которых не превышают 0,5-1 см [109]. При их самостоятельном заживлении наружный зев шейки матки в последующем приобретает щелевидную форму с различной степенью деформации. Патологическими принято считать разрывы шейки матки размером более 1 см.

В соответствии с классификацией И.Ф. Жордания, в зависимости от глубины выделяют три степени разрывов:

- I степень – односторонние или двусторонние разрывы шейки матки глубиной не более 2 см;
- II степень – разрывы глубиной более 2 см, которые не доходят до сводов влагалища на 1 см;
- III степень – более глубокие разрывы.

По этиологическому фактору разрывы подразделяются на самопроизвольные и насильственные [53]. Самопроизвольные разрывы формируются во время родов в результате уменьшения эластичности тканей шейки матки за счёт хронического воспалительного процесса или имеющихся рубцовых изменений. Разрывы при первых родах чаще встречаются у женщин в возрасте старше 30 лет вследствие изменений в анатомической структуре шейки матки [26]. Другими факторами, повышающими риск разрывов шейки матки во время родов, являются различные формы акушерской патологии: разгибательное предлежание головки плода, крупный плод, чрезмерная плотность костей головки плода при переносенной беременности, дискоординированная родовая деятельность [103], стремительные и быстрые роды, при которых шейка матки не успевает растянуться, и длительный безводный промежуток.

Насильственные разрывы шейки матки возникают в результате грубого расширения цервикального канала при проведении малых гинекологических операций [26]. Они чаще появляются на фоне имеющихся патологических изменений тканей шейки матки.

Лечение рубцовой деформации шейки матки, нарушающей физиологическую форму цервикального канала, осуществляется оперативным путём с помощью следующих методов: конизация, ампутация и реконструктивно-пластическая операция [31]. Трудность выбора метода хирургического лечения рубцовой деформации шейки матки у пациенток с её сопутствующей патологией обусловлена тем, что, с одной стороны, метод лечения должен быть радикальным, с другой – бережным [26]. Последнее обусловлено необходимостью сохранения веретенообразной формы цервикального канала и целостности шейки матки, что имеет существенное значение для нормального функционирования женской репродуктивной системы [92].

Различные подходы к выполнению ампутации шейки матки – клиновидная ампутация по Шредеру, конусовидная ампутация по Штурмдорфу, высокая

ампутация шейки матки, а также конизация шейки матки – приводят к нарушению нормальной архитектоники цервикального канала [31].

При выполнении реконструктивно-пластической операции не только удаляется патологически измененная ткань, но и восстанавливается архитектоника цервикального канала, что обычно необходимо и достаточно для восстановления функции шейки матки.

Пластическая операция была впервые выполнена Эмметом 27 ноября 1862 года при старом двустороннем разрыве шейки матки. Прооперированная пациентка долгое время страдала меноррагиями и гипертрофией шейки матки с обширным эрозированным эктропионом.

Операция пластики шейки матки по Эммету сопряжена с потерей ткани шейки при иссечении рубцов и, по мнению И.Л. Брауде, её возможности очень ограничены: если снимаемые лоскуты будут очень тонкими, то хорошее срастание освеженных поверхностей будет затруднено, поэтому в 1952 году он предложил производить пластику шейки матки «лоскутным методом». Принцип предложенного метода заключается в расщеплении рубца, сформировавшегося на месте разрыва в слизистой оболочке шеечного канала, мышечной стенке и слизистой оболочке, покрывающей влагалищную часть матки. Расщепляя этот рубец, край слизистой шеечного канала и подлежащую рубцовую ткань отделяют от рубцовой ткани, прилегающей к покрову влагалищной части матки. Показания, условия, подготовка к операции при «лоскутном способе» те же, что и при операции Эммета [31].

Техника выполнения пластической операции на шейке матки лоскутным методом (по Брауде) следующая: пулевыми щипцами оттягивают переднюю губу маточного зева от задней, далее вдоль рубца на месте бывшего разрыва проводят разрез. Рубец расщепляют острым ножом, который ведут параллельно слизистой шеечного канала. По окончании расщепления рубца вдоль верхнего и нижнего края получаются четыре освеженные поверхности: по две вверху и внизу. Затем выполняют наложение швов. Сначала отдельными лигатурами сшивают освеженные края слизистой оболочки шеечного канала так, чтобы

узлы завязанных лигатур лежали внутри канала шейки матки, затем отдельными лигатурами сшивают освеженные поверхности толщи шеечной стенки. Узлы этих швов лежат на наружной поверхности влагалищной части шейки матки [30].

Для предотвращения прорезывания лигатур на шейке матки предложены различные авторские модификации реконструктивно-пластической операции, по сути основанные на операциях по Эммету или Брауде.

Так, модификация П.М. Баса предусматривает после иссечения рубцовой ткани выполнение продольных разрезов мышечной ткани на глубину 0,3-0,5 см на передней и задней губах по освеженной поверхности ближе к слизистой оболочке, покрывающей шейку. Данный подход к выполнению операции дает возможность наложить погружные (мышечно-мышечные) узловы швы. Первый ряд швов автор накладывает в направлении от угла разрыва к наружному зеву с наружной стороны шейки, второй ряд узловых швов – от наружного зева к углу раны в промежутках между погружными швами, захватывая слизистую оболочку влагалищной части шейки матки и подлежащую мышечную ткань [31].

Операция методом полного расслоения (по Ельцову-Стрелкову) создаёт оптимальные условия для удаления всех необратимо пораженных тканей и восстановления цервикального канала анатомической формы независимо от степени гипертрофии и рубцовой деформации шейки матки [29].

Метод операции состоит из 4 этапов. На первом этапе производится обнажение шейки матки. Шейка матки обнажается при помощи зеркал, фиксируется за переднюю и заднюю губы пулевыми щипцами и максимально низводится. Вторым этапом – это расслоение шейки матки. Острым путем производится продольное рассечение шейки матки от границы наружного зева до верхнего края рубца с образованием наружного и внутреннего лоскутов. Отсепаровка лоскутов производится таким образом, чтобы толщина слизистой оболочки цервикального канала вместе с мышечным слоем составила не менее 5 мм, так как более тонкий слой может некротизироваться по причине

нарушения кровоснабжения. Ближе к внутреннему зеву расслоение тканей производят очень осторожно, так как на этом уровне располагаются ветви маточных артерий, кровоснабжающие шейку матки. После завершения расслоения выполняется иссечение рубцово-измененных тканей.

На третьем этапе осуществляется формирование канала шейки матки. Внутренний лоскут, то есть лоскут слизистой канала шейки матки с мышечным слоем, соединяется отдельными швами таким образом, чтобы узлы погружались в просвет канала. Четвертый этап операции – это формирование наружного зева. Отдельными лигатурами формируется наружный зев, накладываются швы со стороны эктоцервикса, формируется влагалищная порция шейки матки. В результате шейка матки приобретает коническую форму с округлым наружным зевом. Операция обеспечивает хорошую коаптацию краев раны шейки матки и минимальное напряжение на послеоперационные швы. Использование данной методики позволяет успешно производить хирургическую коррекцию при любой степени выраженности деформации шейки матки [95].

### **1.3 Иммунологические и физико-биологические свойства цервикальной слизи**

Слизистая оболочка канала шейки матки покрыта однослойным высоким цилиндрическим эпителием [108]. Эндоцервикс содержит цервикальные железы в виде щелей и углублений, выстланных цилиндрическим эпителием [28, 32]. На базальной мембране под цилиндрическим эпителием располагаются резервные клетки, которые в физиологических условиях ответственны за процесс его регенерации. Под влиянием гормональных изменений или воспалительного процесса резервные клетки могут превращаться в клетки плоского эпителия [28, 65].

Слизистый секрет клеток эпителия эндоцервикса – это гель, продукция которого меняется по фазам менструального цикла: во время фолликулярной фазы наблюдается обильная секреция цервикальной слизи, в лютеиновую фазу

секреция становится скудной. Биохимический анализ и изучение с помощью электронно-микроскопического метода показали, что цервикальная слизь представляет собой мицеллярную сеть гликопротеидов, межмицеллярные пространства которой заполнены цервикальной плазмой. Кристаллизация слизи обеспечивается за счёт присутствия в её составе ионов калия и хлорида натрия [172].

Секреция слизи является основной функцией эндоцервикального цилиндрического эпителия. В норме физико-биологические свойства цервикальной слизи определяются фазой менструального цикла [172]. Секрет является барьером для проникновения инфекции и играет важную роль в процессе оплодотворения [91].

Слизистая пробка обладает бактерицидной и протеолитической активностью благодаря присутствию в её составе лизоцима. Барьерная функция шеечной слизи обеспечивается также за счёт клеточных и гуморальных иммунных факторов [11]. К клеточным факторам иммунной защиты относятся скопления лимфоцитов, плазматических клеток, тканевых макрофагов и нейтрофилов, расположенные в подслизистом слое. Они обладают мощным лизосомным аппаратом, аппаратом кислородопосредованной цитотоксичности и характеризуются высокой фагоцитарной активностью [32]. Гуморальные иммунные факторы шейки матки представлены, в основном, сывороточным и секреторным иммуноглобулинами класса А и иммуноглобулином G (IgA, sIgA и IgG соответственно), содержание иммуноглобулина М (IgM) в шеечной слизи значительно ниже [138, 194]. Уровни и соотношение иммуноглобулинов в цервикальной слизи зависят от фазы менструального цикла [22]. Повышение их содержания наблюдается при усилении активности локального противоифекционного иммунитета [45]. Комплемент, вырабатываемый слизистой оболочкой эндоцервикса, способен присоединяться к sIgA, в результате чего происходит феномен опсонизации микроорганизмов с их последующим фагоцитозом нейтрофилами шеечной слизи. Лизоцим проявляет бактерицидную активность и усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов

[11, 15]. Другие факторы местной противоинфекционной защиты включают интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли(ФНО)- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), лактоферрин,  $\beta$ -лизин и интерферон [194]. Таким образом, слизистая пробка представляет собой сложно организованную жидкость на границе между стерильной полостью матки и бактериально обсемененным влагалищем.

В предовуляционный период ежедневно продуцируется до 600 мг цервикальной слизи, в остальные дни менструального цикла – 20-60 мг. В период овуляции слизь содержит до 95% воды, в начале и конце цикла – до 90%. Значительная часть воды связана с гликопротеиновым матриксом, составляющим вязкий компонент шеечной слизи. Гликопротеиновый матрикс состоит из ряда субъединиц. Основой капсулы субъединицы является пептид с двумя сегментами, для одного из которых характерно наличие гидрофобных связей, для другого – дисульфидных. Реологические свойства цервикальной слизи определяются изменениями в сети филаментозных макромолекул гликопротеида: соединяясь с образованием волокон различной величины, филаментозные структуры располагаются в цервикальной плазме, которая характеризуется низкой вязкостью и является вторым составным компонентом слизи [172].

Цервикальная плазма содержатся растворенные в воде электролиты, среди которых преобладает хлорид натрия, органические вещества (глюкоза, фруктоза, мочевины), протеины в форме коллоидного раствора, эпителиальные клетки, лейкоциты и клеточные элементы [125].

Под влиянием эстрогенов в период овуляции филаментозные макромолекулы гликопротеида объединяются в мицелий, средний диаметр которого составляет 0,5 мкм. Между филаментозными структурами имеется широкий просвет размером до 10 мкм, заполненный цервикальной плазмой. Через него осуществляются свободные движения воды и сперматозоидов. Под влиянием гестагенов формирования мицелия не происходит: в лютеиновую фазу менструального цикла гликопротеиновый матрикс представляет собой

плотную сеть, которая состоит из мицеллярных мостиков и имеет мелкие ячейки размером 0,3 мкм, что препятствует пенетрации сперматозоидов [125].

На основании применения ядерно-магнитного резонанса в сочетании с изучением реологических свойств цервикальной слизи, определением диффузии различных ионов и миграции сперматозоидов выделено несколько типов цервикальных секретов [93].

В эпителии неизменной шейки матки происходит секреция слизи типов Е и С. Слизь типа Е продуцируется под влиянием эстрогенов, вязкая слизь типа С – под влиянием гестагенов [105, 107]. Слизь в канале шейки матки обычно представлена смесью секретов типов Е и С, при этом в преовуляторный период в ней содержится около 97% слизи типа Е и 3% слизи типа С, в лютеиновую фазу менструального цикла около 90% цервикальной слизи представлено секретом типа С, около 10% – типа Е [93].

Особенности цервикальной слизи типа Е:

- низкое содержание сухого вещества и клеток;
- высокое содержание воды;
- низкая вязкость;
- наличие межмицеллярных каналов, способствующих спермальной пенетрации.

Характеристики шеечной слизи типа С:

- более высокое содержание органических веществ;
- меньшее содержание воды;
- высокая вязкость;
- плотный гликопротеиновый матрикс без мицелля, способствующий движению сперматозоидов [107, 172].

Для таких состояний, как ановуляция и терапия эстрогенными препаратами, характерна цервикальная слизь типа Н с очень высоким содержанием воды, низкой способностью к ее связыванию и незначительным содержанием сухого вещества и клеток [107]. Перечисленные особенности цервикальной слизи типа Н затрудняют спермальную пенетрацию.

Цервикальная слизь типа R секретруется при применении ретростероидов и характеризуется высоким содержанием эпителиальных клеток с примесью лейкоцитов. Гликопротеиновый матрикс имеет узкие каналы и препятствует проникновению сперматозоидов в верхние отделы генитального тракта [107].

Слизь шейки матки типа Q продуцируется при хроническом цервиците. Вязкий компонент данного типа слизи содержит большое количество эпителиальных клеток и лейкоцитов [59, 93]. Слизь типа Q отличается высокой вариабельностью реологических показателей в зависимости от особенностей воспалительного процесса [104, 107].

Слизь типа L характеризуется высоким содержанием лейкоцитов и преимущественно представлена воспалительными трансудатами [107].

Физико-биологические свойства цервикальной слизи подвержены изменениям под влиянием следующих факторов:

- факторы, нарушающие веретенообразную форму цервикального канала (рубцовая деформация шейки матки, конизация, ампутация);
- патология эндоцервикального эпителия;
- патология эпителия эктоцервикса [132].

При конизации шейки матки производится конусовидное иссечение  $2/3$  цервикального канала, при котором удаляется все патологические измененные ткани [106], в результате чего цервикальный канал приобретает форму конуса, основанием обращённого во влагалище. Бактерицидная слизистая пробка вытекает из канала, что является пусковым механизмом нарушения её физико-биологических свойств. Аналогичный процесс наблюдается в случае рубцовой деформации шейки матки.

Учитывая существенную роль физико-биологических особенностей цервикальной слизи в процессе спермальной пенетрации, их нарушение может лежать в основе формирования шеечного фактора бесплодия [99].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клинические методы диагностики

Клиническое обследование пациенток включало сбор анамнеза, при котором особое внимание уделялось предыдущим диагнозам ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища, количеству половых партнёров и результатам их обследования, видам половых контактов, соблюдению правил личной и половой гигиены, особенностям аллергоанамнеза, наличию соматических заболеваний и приему лекарственных препаратов. Выяснялось становление менструальной функции, течение и исходы предыдущих беременностей, применяемые методы контрацепции. При наличии у пациентки в анамнезе ИППП или нарушений вагинального микробиоценоза выяснялось время, прошедшее с момента клинической манифестации заболевания, особенности его течения, частота рецидивов, применявшиеся методики лечения и их эффективность.

При объективном обследовании оценивалось общее состояние, проводился осмотр наружных гениталий, осмотр влагалища и шейки матки при помощи стерильных зеркал, пальпация области придатков матки, бимануальное исследование матки.

### 2.2 Лабораторные методы диагностики

#### 2.2.1 Методы диагностики ИППП и нарушений микробиоценоза

##### Влагалища

Обследование на ИППП включало диагностику *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, ВПЧ ДНК-типов высокого и низкого онкогенного риска методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологическую диагностику сифилиса с использованием реакции микропреципитации (РМП) и реакции пассивной гемагглютинации (РПГА).

Метод ПЦР относится к прямым методам лабораторной диагностики. Это искусственный процесс амплификации специфической последовательности

ДНК, осуществляемый *in vitro*. Процесс копирования ДНК при ПЦР, как и в живом организме, осуществляется ДНК-полимеразой. Данный фермент, перемещаясь по одиночной цепи ДНК (матрице), синтезирует комплементарную ей последовательность. Для начала синтеза ДНК-полимеразе требуется короткая затравочная цепь РНК или ДНК, к которой фермент может начать присоединять нуклеотиды. Специфичность ПЦР-диагностики определяется способностью праймеров распознавать строго определенный участок ДНК и связываться с ним по принципу молекулярной комплементарности. Клиническим материалом для ПЦР-диагностики ИППП являлся соскоб отделяемого цервикального канала.

Серологическая диагностика сифилиса производилась с применением прямого и непрямого методов – РМП и РПГА соответственно. Клиническим материалом для серологической диагностики сифилиса служила сыворотка крови.

Для лабораторной диагностики бактериального вагиноза выполнялось микроскопическое исследование отделяемого влагалища. Оценивалось наличие и количество лактобактерий, качественный и количественный состав влагалищной микрофлоры, количество лейкоцитов, соотношение лейкоцитов и эпителия, наличие «ключевых» клеток.

### **2.2.2 Методы оценки показателей местного иммунитета шейки матки**

Определение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в цервикальной слизи осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), используя иммуноферментные тест-системы «ProCon» (Санкт-Петербург) и «Amersham Pharmacia Biotech» (Букингемшир, Великобритания).

Исследование содержания иммуноглобулинов в слизистой пробке (сывороточные иммуноглобулины классов А, G, М [IgA, IgG, IgM], секреторный иммуноглобулин А [sIgA]) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (т-ИФА) с применением биотинилированных антител.

Для этого полистироловые 96-ти луночные плоскодонные планшеты (Greiner) сенсibilizировали аффиноочищенными антителами против соответствующих изотопов иммуноглобулинов в дозе 10 мкг/мл на лунку 16 часов при 4°C, затем вносили на 1 час при 37° С 100 мкл/мл шеечной слизи в разведении 1:100 для определения иммуноглобулинов. После отмывки в лунку вносили на 1 час при 37°C 100 мкл IgG против соответствующих изотипов иммуноглобулинов, конъюгированные с пероксидазой хрена (Sigma). Проявление реакции осуществляли с помощью ортофенилиндиамина, перекиси водорода остановкой реакции 10% раствором серной кислоты. Учет реакции проводили при длине волны 492 нм на спектрофотометре «Мультискан». Исследования проводились в фазу пролиферации (на 8-10 день) менструального цикла, так как показатели иммунитета, и, прежде всего, местного, зависят от уровня половых гормонов.

### **2.2.3 Методы оценки физико-биологических свойств цервикальной слизи**

Физико-биологические свойства цервикальной слизи оценивались на основе цервикального числа (шеечного индекса). Для исследования забор слизи из слизистой цервикального канала осуществлялся при помощи спиретте (компания ФармаМед, Канада) на 14-16-й день менструального цикла. Шейка матки обнажалась при помощи гинекологических зеркал. Со слизистой цервикального канала проводили взятие слизи.

Шеечный индекс определяли на основе тестов: феномен «папоротника», «зрачка», симптом натяжения слизи и её количество. Свойства цервикальной слизи оценивали по системе Inseer (1970): максимальная оценка каждого теста составляла 3 балла, минимальная – 0 баллов. Шеечный индекс 0-3 балла свидетельствует о резком нарушении физико-химических свойств цервикальной слизи, 4-6 баллов – об умеренном, 7-10 баллов – соответствует норме, более 10 баллов – об усиленной секреции.

Балльная оценка объёма цервикальной слизи проводилась следующим образом:

- 0 баллов – 0 мл,
- 1 балл – 0,1 мл,
- 2 балла – 0,2 мл,
- 3 балла – 0,3 мл и более.

Исследование феномена «папоротника» основано на способности цервикальной слизи давать при высушивании кристаллы. Кристаллизация оценивалась следующим образом:

- 0 баллов – отсутствие кристаллизации,
- 1 балл – атипичная кристаллизация,
- 2 балла – образование первичных и вторичных стеблей,
- 3 балла – образование третичных и четвертичных стеблей.

Проба цервикальной слизи, нанесенная на предметное стекло и высушенная в струе воздуха, рассматривалась под микроскопом при 100-кратном увеличении. Типы «листа папоротника» могут быть различными и зависят, например, от толщины препарата или от числа клеток, присутствующих в нем. Кроме того, в препарате можно наблюдать сразу несколько этапов феномена «папоротника». Иногда в одном препарате наблюдаются сразу все этапы.

Для изучения феномена натяжения слизи цервикальная слизь наносилась на предметное стекло, затем его осторожно накрывали покровным стеклом, стекла разводили в стороны. Длину нитей слизи между стеклами измеряли в сантиметрах и оценивали следующим образом:

- 0 баллов – длина менее 1 см,
- 1 балл – длина 1-4 см,
- 2 балла – длина 5-8 см,
- 3 балла – длина более 9 см.

Анализ симптома «зрачка» основывался на виде цервикальной слизи в наружном зеве канала шейки матки и оценивался соответствующими баллами:

- 0 баллов – (-) отрицательный
- 1 балл – (+) слабо положительный
- 2 балла – (++) положительный
- 3 балла – (+++) резко положительный

#### **2.2.4 Методы оценки теста пенетрации сперматозоидов**

Изучение взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью проводится с помощью *in vitro* тестов на проницаемость цервикальной слизи. Тесты подразделяются на три основные группы:

- тесты на предметном стекле;
- тесты на контакт спермы с цервикальной слизью;
- тест в капиллярных трубочках.

В своей работе мы использовали методику проведения теста на предметном стекле в соответствии с рекомендациями ВОЗ, сперма бралась у одного предварительно обследованного донора. Забор слизи для исследования осуществлялся на 14-16-й день менструального цикла. Для взятия эндоцервикальных мазков использовали Скринет (компания ФармаМед, Канада). Скринет позволяет получить богатый клетками и хорошо сохраняющийся материал.

Каплю цервикальной слизи наносили на предметное стекло и покрывали покровным стеклом (25 × 40 мм). Капли спермы располагали у каждого края предметного стекла, соприкасая их с краем покровного стекла. Образующаяся тяга заставляет сперму двигаться под покровное стекло. При этом между спермой и цервикальной слизью образуется интерфейс.

В месте соприкосновения через несколько минут образуются выступы или фаланги, которые проникают в слизь. Большая часть сперматозоидов проходит через эти выступы до проникновения в слизь. Во многих случаях один сперматозоид влечет за собой в цервикальную слизь колонну сперматозоидов. Попадая в цервикальную слизь, сперматозоиды рассеиваются. Некоторые из них возвращаются к слою плазмы семенной жидкости, однако большая часть

продолжает мигрировать в глубь слизи, пока не встретит сопротивления клеточных остатков или лейкоцитов. В поле зрения микроскопа пересчитывали количество сперматозоидов, проникших в глубь шеечной слизи. Сперматозоиды в фалангах в расчет не принимали, учитывали только те сперматозоиды, которые явно проникли в цервикальную слизь. Для количественной оценки теста через 5 и 15 минут после его начала пересчитывали количество сперматозоидов в первом, ближайшем к интерфейсу, поле зрения микроскопа ( $F_1$ ) (увеличение  $\times 400$ ). Увеличение регистрировали для каждого отдельного теста. Для определения глубины проникновения изучали второе поле зрения, примыкающее к первому ( $F_1$ ), затем третье ( $F_3$ ). Количество сперматозоидов в этих полях также регистрировали (рис. 3).

Полученные результаты оценивались следующим образом:

- 0 баллов (отрицательный результат) – ни в  $F_1$ , ни в  $F_2$  проникновения сперматозоидов нет,
- 1 балл (плохой результат) – 5 сперматозоидов в поле зрения микроскопа  $F_1$ , 0-1 сперматозоид в поле зрения микроскопа в  $F_2$ ,
- 2 балла (хороший результат) – 15 сперматозоидов в поле зрения микроскопа  $F_1$ , 10 сперматозоидов в поле зрения микроскопа в  $F_2$ ,
- 3 балла (отличный результат) – более 25 сперматозоидов в поле зрения микроскопа  $F_1$ , более 25 сперматозоидов в поле зрения микроскопа в  $F_2$ .

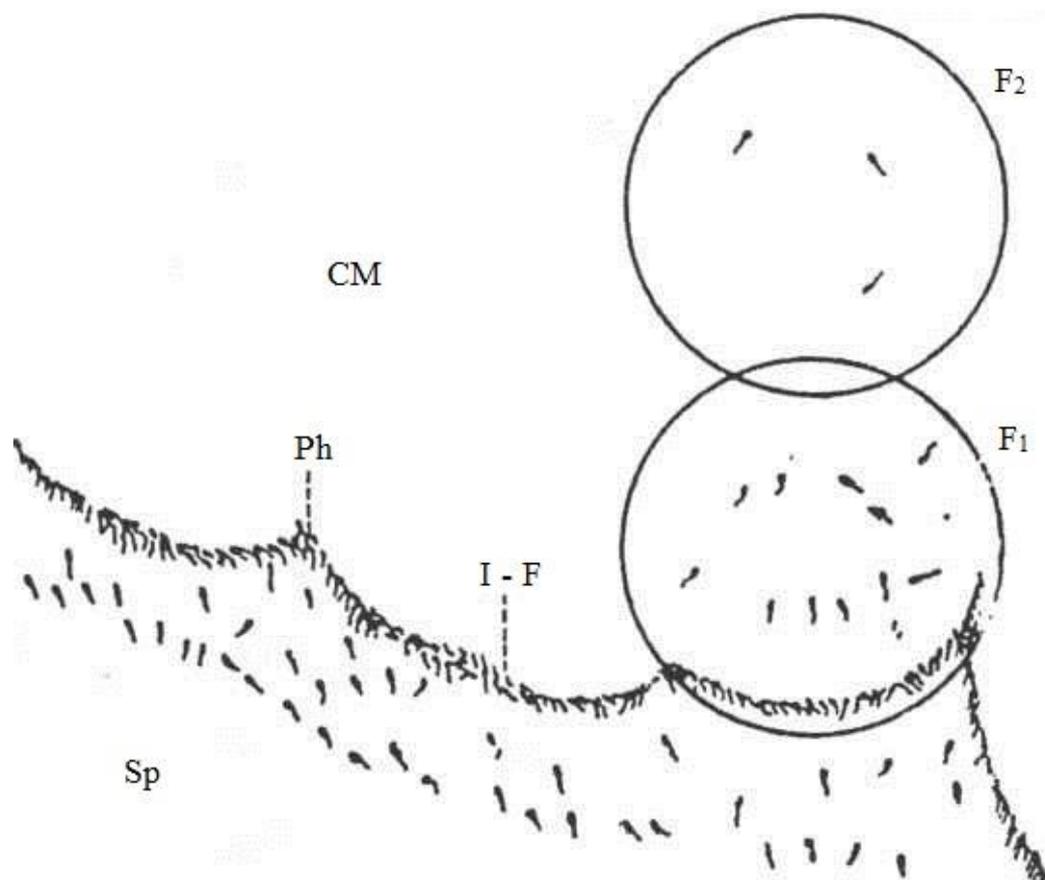


Рис. 3. Схематическое изображение проникновения сперматозоидов в цервикальную слизь *in vitro*. Тест на предметном стекле

CM – цервикальная слизь

Sp – сперматозоиды

I - F – интерфейс

Ph – фаланги

F<sub>1</sub> – первое поле зрения микроскопа

F<sub>2</sub> – второе поле зрения микроскопа, смежное с F<sub>1</sub>

### **2.2.5 Морфологические исследования**

Для морфологического исследования (на светооптическом и ультраструктурном уровнях) ткани шейки матки производилась ножевая биопсия шейки матки.

Кусочки шейки матки размером 1-2 мм фиксировали в течение 2 часов в 2,4% растворе глутаральдегида на 0,1 М какодилатном буфере (pH 7,4). Затем отмывали несколько раз в растворе какодилатного буфера (pH 7,4) с добавлением 0,45 мг сахарозы на 1 мл буфера с последующей дофиксацией в 1% растворе OsO<sub>4</sub> на том же буфере в течение 1,5 часов при температуре 4°C. Проводили дегидратацию восходящей концентрацией этилового спирта и пропиленоксида. Выполняли заливку в эпон-аралдитовую смесь по общепринятой методике и полимеризацию полученных блоков при температуре 70°C в течение 12 часов. Из каждого блока готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм с последующей окраской толуидиновым синим, изучали в световом микроскопе.

Препараты использовали также для прицельного выбора для ультратомии. Ультратонкие срезы получали на ультратоме «КВ-8800» и контрастировали цитратом свинца. Полученные препараты изучались на электронном микроскопе.

## **2.3 Инструментальные методы диагностики**

### **2.3.1 Исследование зеркалами**

При осмотре шейки матки с помощью гинекологических зеркал проводилась оценка её размера, формы, состояния наружного маточного зева, устанавливалось наличие рубцовой деформации, эндоцервицита, бородавок и других патологических проявлений. Особое внимание уделялось проявлениям рубцовой деформации шейки матки: характеру деформации, величине дефекта (степень деформации), состоянию вывернутой слизистой оболочки цервикального канала.

### **2.3.2 Кольпоскопия**

Проводилась простая и расширенная кольпоскопия. При проведении расширенной кольпоскопии применялись стандартные пробы: проба с 3% уксусной кислотой и проба Шиллера с использованием 2% раствора Люголя. Осмотр проводили последовательно, обращая внимание на рельеф и цвет слизистой оболочки, на границу многослойного плоского и цилиндрического эпителиев, на расположение, форму и калибр субэпителиальных сосудов, что позволяло выявить степень патологического процесса и исключить атипию сосудов.

Расширенную кольпоскопию с применением 3% раствора уксусной кислоты и 2% раствора Люголя проводили для более точного определения всех участков изменённого эпителия.

## **2.4 Методы лечения**

Традиционно применяемые методы лечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища, использовавшиеся в работе, основаны на данных доказательной медицины, представленных в актуальных клинических рекомендациях профессиональных медицинских сообществ: РОДВК [66, 81, 86], РОАГ [50], CDC [128, 150], IUSTI [163, 185] и BASHH [129, 151, 152].

### **2.4.1 Методы лечения бактериального вагиноза**

В качестве традиционно применяемой терапии бактериального вагиноза пациенткам назначался метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней. Клиническая эффективность метронидазола при бактериальном вагинозе обусловлена воздействием на анаэробную составляющую бактериальной флоры. Для предотвращения развития дисульфирамоподобных реакций пациенток предупреждали о необходимости избегать приёма алкоголя в период терапии метронидазолом и в течение 24 часов после её окончания. Метронидазол рекомендован в качестве препарата выбора при лечении бактериального вагиноза Российским обществом дерматовенерологов и

косметологов (РОДВК, 2013) [66], Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ, 2014) [50], Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2010) [128] и Британской ассоциацией сексуального здоровья и ВИЧ-инфекции (BASHH, 2012) [151].

Пациенткам с бактериальным вагинозом на фоне рубцовой деформации шейки матки, не имевшим противопоказаний для хирургического лечения и давшим письменное информированное согласие на его проведение, в качестве патогенетической терапии выполнялись реконструктивно-пластические операции, восстанавливающие архитектонику цервикального канала и создающие условия для ликвидации хронического воспаления. Данной категории пациенток терапия метронидазолом назначалась после выполнения пластических операций на шейке матки.

#### **2.4.2 Методы лечения аногенитальных бородавок**

В качестве традиционно применяемого метода лечения аногенитальных бородавок выполнялась их лазерная деструкция. Операция выполнялась в плановом порядке на 5-7 день менструального цикла. Параметры лазерного излучения: мощность излучения 6-9 Вт, диаметр пятна 1,5 мм, глубина проникновения в область основания аногенитальных бородавок 1-1,5 мм. Лазерная деструкция рекомендована в качестве метода выбора в лечении аногенитальных бородавок Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК, 2013) [81], Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ, 2014) [50], Гильдией специалистов по ИППП (IUSTI, 2010) [185] и Британской ассоциацией сексуального здоровья и ВИЧ-инфекции (BASHH, 2012) [129], в качестве альтернативного метода – Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2010) [128].

В послеоперационном периоде пациенткам назначалась иммуномодулирующая терапия препаратом иммуномакс по схеме: 6 внутримышечных инъекций по 200 ЕД препарата в 1, 2, 3, 8, 9, 10 дни лечения (курсовая доза 1200 ЕД).

Пациенткам с аногенитальными бородавками на фоне рубцовой деформации шейки матки, не имевшим противопоказаний для хирургического лечения и давшим письменное информированное согласие на его проведение, в качестве патогенетической терапии выполнялись реконструктивно-пластические операции, восстанавливающие архитектонику цервикального канала и создающие условия для ликвидации хронического воспаления.

Пластическая операция на шейке матки методом этапного расслоения выполнялась на первом этапе лечения и сочеталась с лазерной деструкцией генитальных аногенитальных бородавок вышеописанным методом с последующей иммуномодулирующей терапией в послеоперационном периоде.

### **2.4.3 Методы лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочевого тракта**

В качестве традиционно применяемой этиотропной терапии хламидийной инфекции нижних отделов мочевого тракта применялся доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 21 дня. Доксициклин является препаратом тетрациклинового ряда. Проникая внутрь клетки, активное вещество препарата действует на внутриклеточно расположенных возбудителей, ингибируя синтез протеинов и нарушая связь транспортных аминокислот-РНК с 30S-субъединицей рибосомальной мембраны. По сравнению с тетрациклином, доксициклин характеризуется более высокой биодоступностью, более длительным периодом полувыведения и лучше переносится. При лечении доксициклином, в отличие от других тетрациклинов, нет необходимости соблюдать диету, назначаемую из-за связывания тетрациклинов с ионами кальция. Доксициклин рекомендован в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК, 2013) [86], Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ, 2014) [50], Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2010) [128], Гильдией специалистов по ИППП (IUSTI, 2010) [163] и Британской ассоциацией сексуального здоровья и ВИЧ-инфекции (BASHH, 2006) [1].

Больным хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки, не имевшим противопоказаний для хирургического лечения и давшим письменное информированное согласие на его проведение, в качестве патогенетической терапии выполнялись реконструктивно-пластические операции, восстанавливающие архитектонику цервикального канала и создающие условия для ликвидации хронического воспаления. Оперативное лечение выполнялось на 7-10-й день антибиотикотерапии.

#### **2.4.4 Метод органосохраняющих операций при рубцовой деформации шейки матки**

Проблемы восстановления физиологической формы цервикального канала решаются при операциях по Брауде, Эммету, Ельцову-Стрекову.

Операция полного расслоения была разработана В.И. Ельцовым-Стрелковым. Характерным для операций методом расслоения является кровоточивость тканей шейки матки, что значительно усложняет проведение расслоения в точно заданном слое, а в последующем затрудняет наложение прецизионного шва на выкроенные лоскуты передней и задней губы.

Предлагаемый нами подход к выполнению пластики шейки матки методом расслоения следующий:

##### 1 этап. Обнажение и низведение шейки матки (рис. 4).

После соответствующей обработки наружных половых органов, слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки последняя обнажается при помощи зеркал, захватывается пулевыми щипцами и низводится.

##### 2 этап. Иссечение патологической ткани.

Производится иссечение патологической ткани (рис. 5).

Вопрос о выборе методики операции частичного или полного расслоения решается на данном этапе операции и определяется глубиной поражения тканей шейки матки эндоцервикозом. Поражение цервикозом поверхностных слоев ткани шейки матки позволяет удалять патологическую ткань при

незначительном повреждении окружающих тканей (глубина иссекаемой ткани 3-4 мм).

Хорошей коаптации краев раны практически без натяжения тканей удается достигнуть при создании параллельных «освеженных» поверхностей на передней и задней губах (рис. 6).

При поражении тканей шейки эндоцервикозом глубиной более 4 мм однократное иссечение патологической ткани не приводит к ее полному удалению, что определяется визуально.

Так как при последующих иссечениях патологической ткани дефект ткани шейки матки может оказаться большим, что будет препятствовать адекватному сопоставлению краев раны, то методом выбора становится методика полного расслоения (рис. 8).

#### 3 этап. Расслоение шейки матки (рис. 7, 8).

В случае поверхностного поражения тканей шейки матки эндоцервикозом производится частичное расслоение тканей (рис. 7) по ее боковым стенкам на глубину до 1-1,5 см. При этом выкраиваются наружный и внутренний лоскуты, внутренняя поверхность которых представляет собой слизистую цервикального канала, а наружная – слизистую влагалищной порции шейки матки с мышечным слоем. При глубоком поражении тканей эндоцервикозом производится полное расслоение шейки матки (рис. 8) с последующим иссечением патологической ткани на выкроенных лоскутах.

#### 4 этап. Формирование канала шейки матки (рис. 9).

Внутренний лоскут, то есть лоскут слизистой оболочки канала шейки матки с мышечным слоем, соединяют отдельными швами таким образом, чтобы узлы погружались в просвет канала.

5 этап. Формирование наружного зева и влагалищной порции шейки матки (рис. 10).

Отдельные швы накладывают на боковые края раны слизисто-мышечного лоскута влагалищной части шейки матки, в результате чего она приобретает форму с округлым наружным зевом.

Данный подход к оперативному лечению патологии шейки матки на фоне её рубцовой деформации обеспечивает восстановление цервикального канала веретенообразной формы, удерживающей слизистую пробку. Восстановление анатомии шейки матки – первый и определяющий шаг в восстановлении местного иммунологического гомеостаза, что является частью патогенетического лечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки.

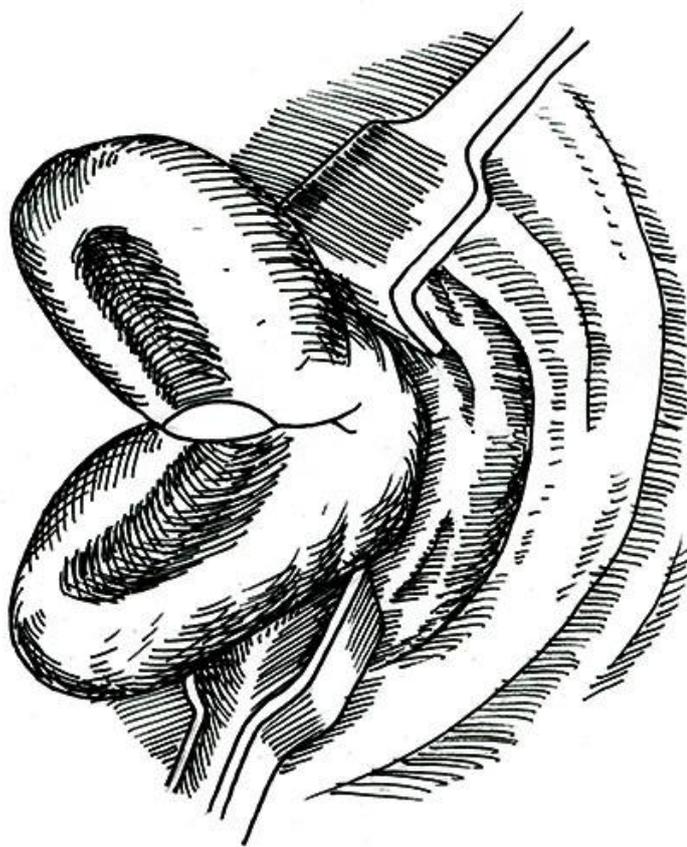


Рис. 4. Обнажение и низведение шейки матки

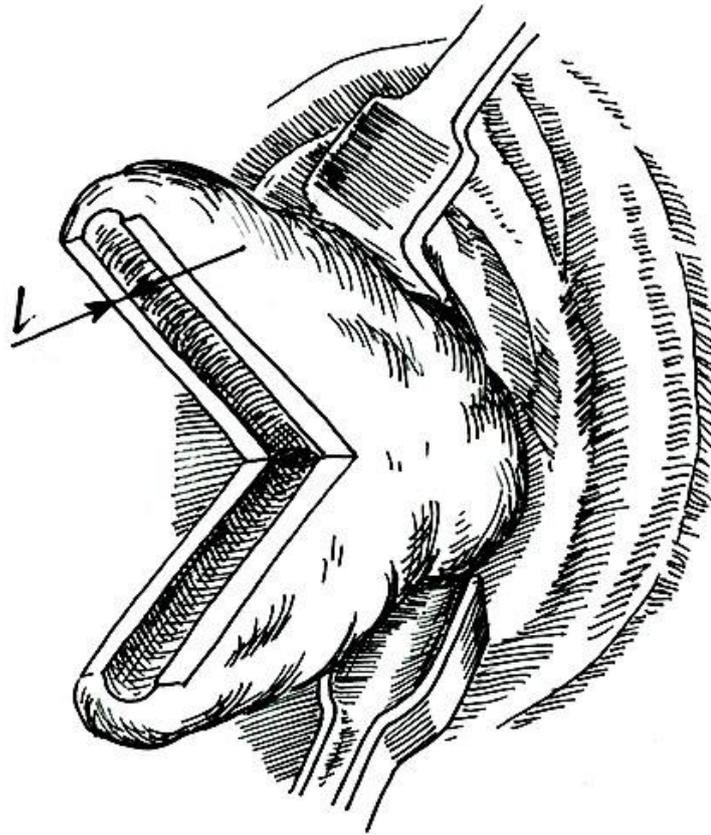


Рис. 5. Иссечение патологической ткани

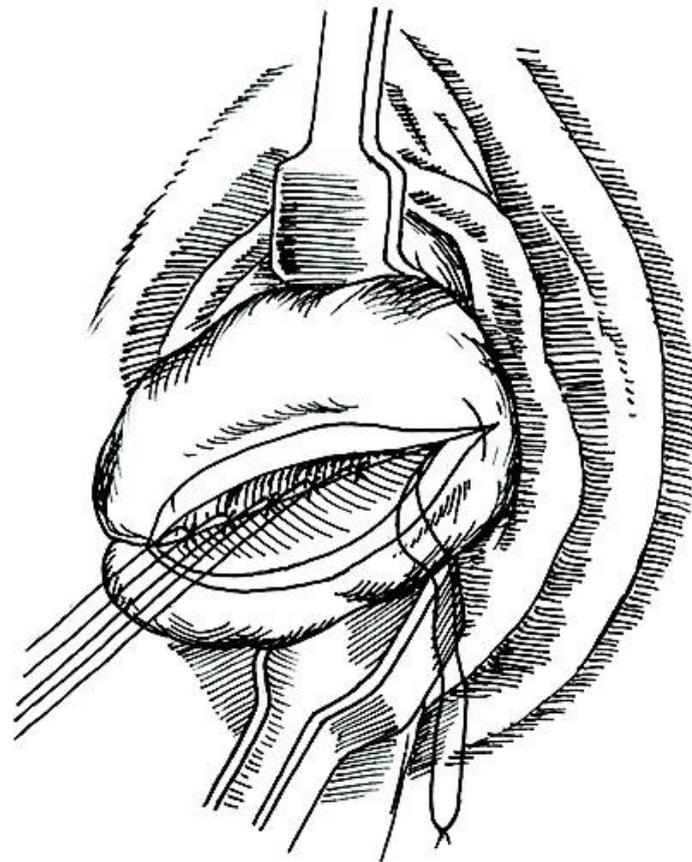


Рис. 6. Наложение шва на лоскуты шейки матки

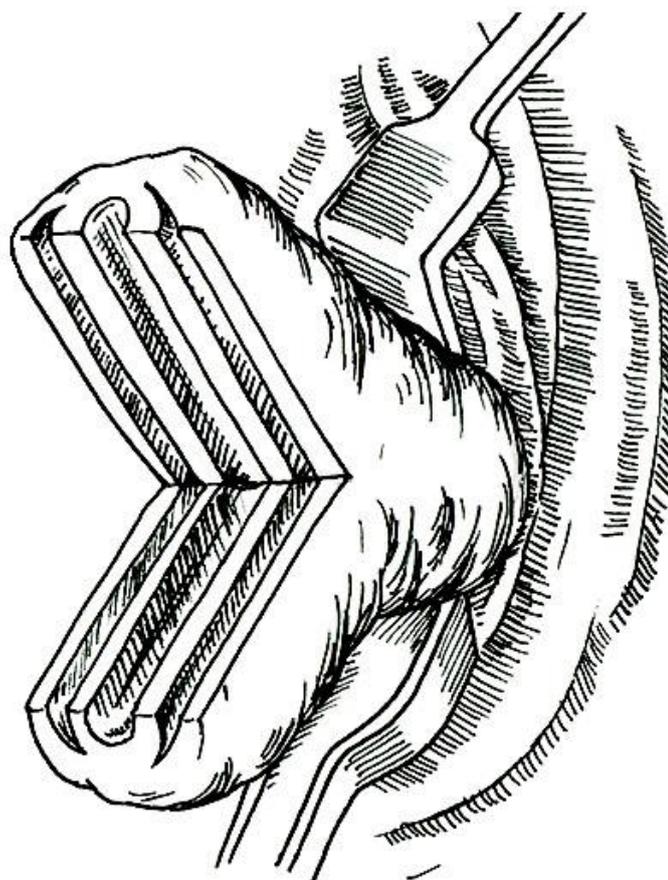


Рис. 7. Частичное расслоение тканей шейки матки

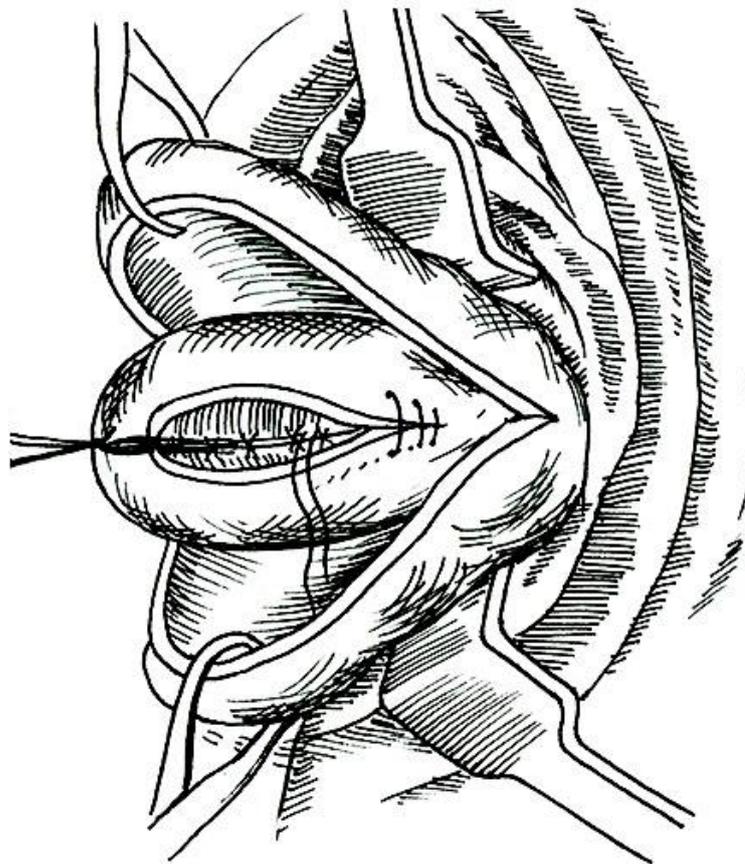


Рис. 8. Полное расслоение тканей шейки матки

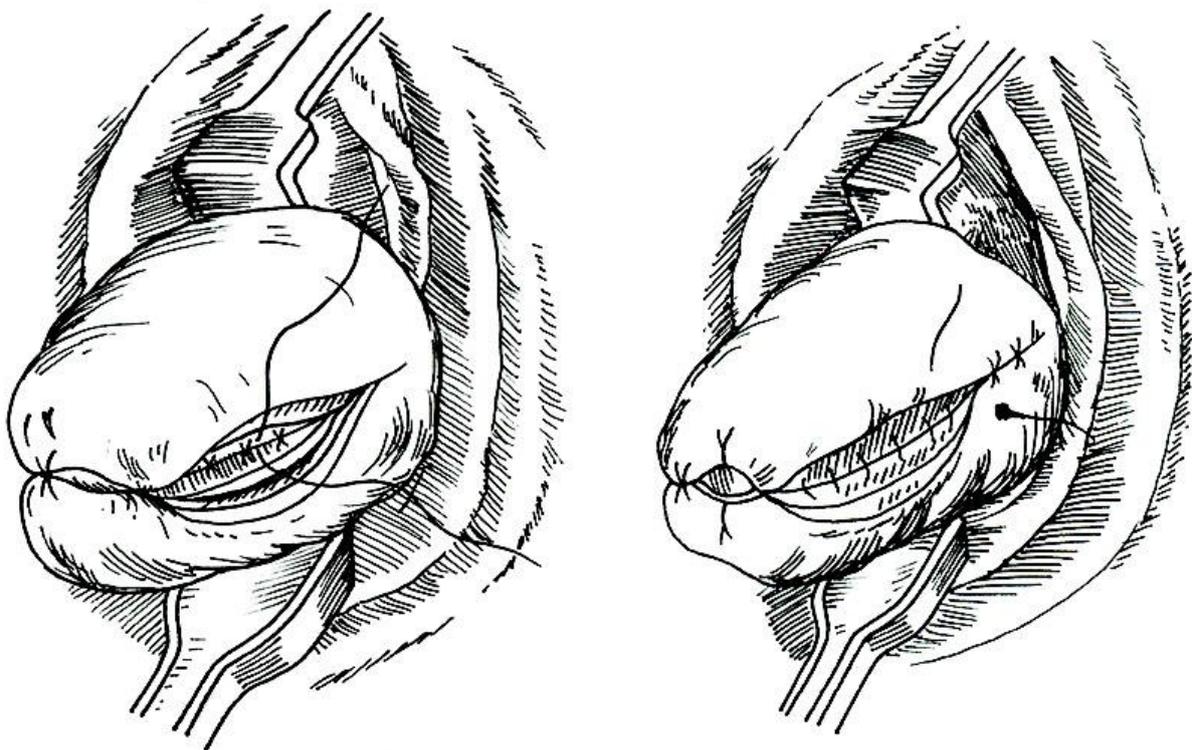


Рис. 9. Формирование канала шейки матки

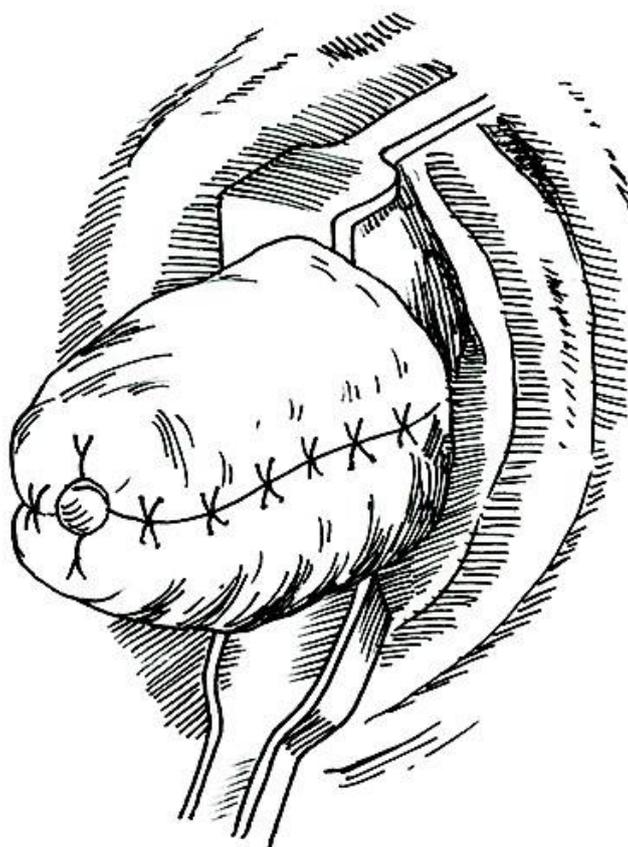


Рис. 10. Формирование наружного зева и  
влагалищной порции шейки матки

#### **2.4.5 Методы коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при очаговом эндоцервиците**

Для коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи женщинам-реконвалесцентам после лечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки с ультраструктурными признаками эндоцервицита назначались спринцевания раствором бензидамина.

Бензидамин является НПВС из группы индазолов. Препарат оказывает противовоспалительное, антибактериальное, противогрибковое и антисептическое действие. Механизм действия бензидамина связан со стабилизацией клеточных мембран и ингибированием синтеза простагландинов.

Препарат применялся интравагинально. Содержимое флакона подогревали на водяной бане до температуры тела. Процедуру осуществляли в положении лёжа, жидкость оставалась во влагалище несколько минут. Для разового спринцевания использовался весь объём флакона бензидамина (140 мл).

Пациенткам, ранее получавшим лечение бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки, бензидамин назначался 2 раза в сутки в течение 5 дней, аногенитальных бородавок на фоне рубцовой деформации шейки матки – 2 раза в сутки в течение 10 дней, хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки – 2 раза в сутки в течение 7 дней, далее всем женщинам выполнялось 2 повторных аналогичных курса с интервалом 2 недели.

#### **2.5 Статистическая обработка данных**

План проведения статистического анализа был разработан до начала исследования (см. Приложение 1) и в ходе исследования не менялся.

В качестве уровня значимости статистического теста  $p$  обычно принято устанавливать значения  $\alpha$  в диапазоне 1-10% [21, 80, 87, 113]. В данном исследовании при оценке доверительных интервалов и проверке

статистических гипотез использовался уровень значимости  $\alpha = 5\%$ <sup>10</sup> (для односторонних тестов –  $\alpha = 2,5\%$ ).

В данном исследовании при оценке эффективности разработанных методов лечения применялся общепринятый в мировой практике вид сравнения – «исследование превосходства» (*Superiority Trials*) [17, 164, 191], в рамках которого проверяется нулевая гипотеза  $H_0$  о том, что значение показателя эффективности в контрольной группе ниже, чем в основной группе<sup>11</sup>:

$$H_0: \pi_s \leq \pi_e$$

где  $\pi_s$  – значение показателя эффективности в контрольной группе;

$\pi_e$  – значение показателя эффективности в основной группе.

В соответствии с рекомендациями ЕМА [130] для проверки статистических гипотез принято использовать 95%-е доверительные интервалы для разности средних значений показателя эффективности в сравниваемых группах. Применение доверительных интервалов для подтверждения превосходства иллюстрирует рис. 11.

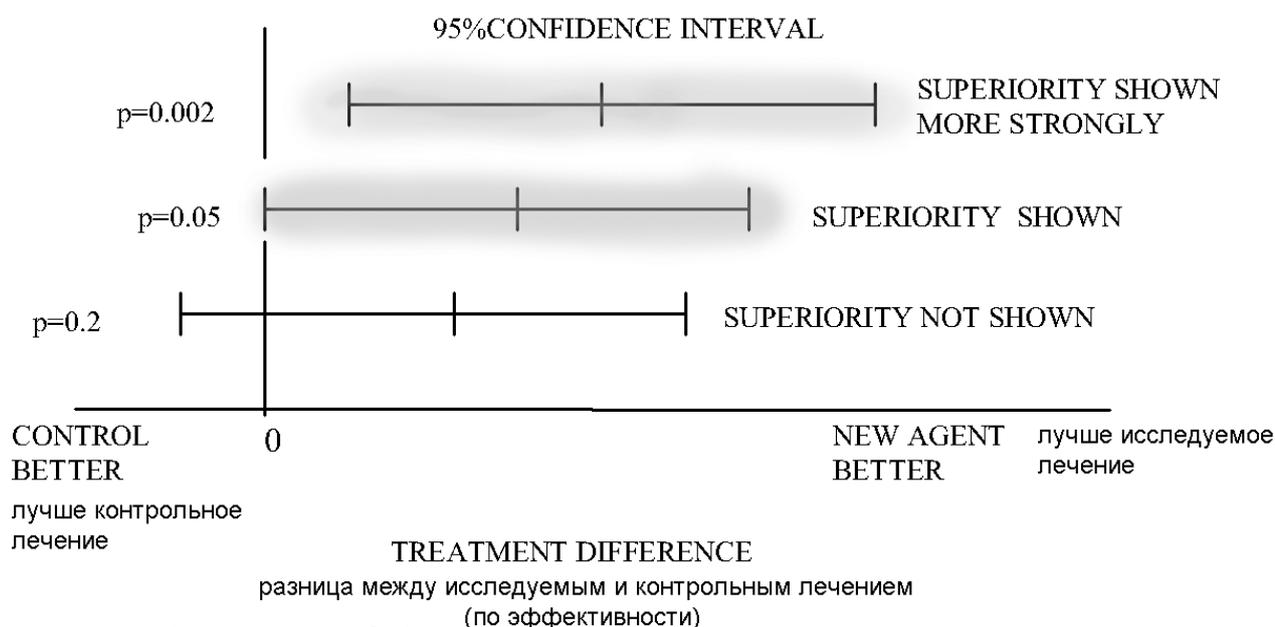


Рис.11. Применение доверительных интервалов для анализа превосходства

<sup>10</sup> То есть необходимо оценивать 95%-е двусторонние доверительные интервалы (где применимо)

<sup>11</sup> В данном случае исходят из того, что чем выше значение показателя эффективности, тем лучше.

При статистическом анализе данных применялась следующая описательная (дескриптивная) статистика:

- количества и доли пациенток с тем или иным признаком в виде таблиц и диаграмм;
- средние значения (ME) показателей эффективности, стандартные отклонения (SD) в виде таблиц и диаграмм;
- 95%-е доверительные интервалы в табличном и графическом представлении (где применимо).

Сравнение показателей клинической картины проводилось для выявления статистически значимого различия (или отсутствия различия) оценок эффективности лечения заболевания. В зависимости от показателя проверялись те или иные статистические гипотезы (см. Приложение 2).

Известно, что возможность применения параметрических методов статистики (например, критерия Стьюдента и параметрического дисперсионного анализа ANOVA), являющихся наиболее мощными, определяется следующими двумя условиями [97, 111]:

- анализируемые данные должны измеряться в интервальной шкале;
- закон распределения анализируемых данных должен быть близок к нормальному закону распределения.

С учетом этого для данных, измеряемых в интервальной шкале (уровней цитокинов и иммуноглобулинов), был проведен тест на близость закона распределения исследуемых показателей к нормальному. Этот тест проводился в соответствии с ГОСТом [19].

Анализ данных, полученных в результате настоящего исследования, показал, что показатели эффективности, измеряемые в порядковой шкале имеют закон распределения, отличный от нормального ( $p < 0,05$ ).

Известно, что в ряде случаев с помощью специальных математических трансформаций (например, трансформации Бокса-Кокса – «*Box-Cox transformation*») возможно получить «обновленные» данные, которые будут подчинены нормальному закону распределения и позволят после этого

применить параметрические методы статистики [115, 121, 126, 136, 148, 171, 176, 203]. В настоящем исследовании трансформация вышеупомянутых показателей с использованием преобразования Бокса-Кокса ничего не дала. Поэтому для них пришлось использовать непараметрические методы статистики.

Для частотных показателей (количество пациенток с рецидивами, частота рецидивов) также предусматривается применение непараметрических методов статистики, так как такие показатели исходно не имеют нормального закона распределения и измеряются в дискретной шкале. Расчет 95%-х доверительных интервалов для таких показателей осуществлялся в соответствии с методикой, описанной в сборнике статистических таблиц Большева Л.Н. [12].

В настоящей работе при проверке статистических гипотез применялись следующие методы (критерии):

- U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test или Mann-Whitney-Wilcoxon test) для сравнения двух независимых выборок;
- T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test) для сравнения двух связанных (парных) выборок ;
- точный критерий Фишера (Fisher exact test) для сравнения двух пропорций (таблица 2x2) или двух бинарных выборок;
- критерий Пирсона Хи-квадрат (Pearson chi-square test) для сравнения нескольких пропорций или бинарных выборок;
- непараметрический дисперсионный анализ Фридмана (Friedman ANOVA) для сравнения нескольких связанных выборок;
- непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA) для сравнения нескольких независимых выборок.

Для статистической обработки данных настоящего исследования использовались специальные программы: статистический пакет AtteStatSoft [16] и программный продукт STATISTICA 10 компании StatSoft® [87,112].

## ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Клиническая характеристика больных

Настоящая работа выполнена на основании результатов клинических и лабораторных исследований 305 пациенток с установленными диагнозами различных ИППП или нарушений микробиоценоза влагалища, находившихся на лечении и диспансерном наблюдении на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Возраст пациенток варьировал от 18 до 45 лет и в среднем составил  $31,5 \pm 5,6^{12}$  лет (таблица 3).

Таблица 3

Распределение пациенток по возрасту

Возраст, лет	Количество пациенток	%
18-20	9	3
21-25	32	10,5
26-30	82	26,9
31-35	108	35,4
36-40	55	18
41-45	19	6,2

Представленные данные отражают преобладание пациенток в возрасте от 31 года до 35 лет (35,4%).

При сборе анамнеза у пациенток выявлены различные экстрагенитальные заболевания (таблица 4). Из представленных данных следует, что наибольшей распространённостью среди пациенток, включённых в данное исследование, характеризовались болезни глаза и его придаточного аппарата (21,8%), болезни органов дыхания (20,1%), пищеварения (15,8%), эндокринной (9,2%) и нервной

<sup>12</sup> Здесь и далее по тексту работы таким образом приводятся среднее значение и стандартное отклонение - ME±SD

(7,9%) систем. У некоторых пациенток в анамнезе были оперативные вмешательства: аппендэктомия (14), тонзилэктомия (6), струмэктомия (2), полипэктомия носа (1), пластика носовой перегородки (1), диагностическая лапароскопия (1). Аллергоанамнез был отягощён у 25 пациенток.

Таблица 4

Структура экстрагенитальных заболеваний

Код по МКБ-10	Класс болезней	Количество заболеваний	% (n=683)
A00-B99	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	38	5,6
C00-D48	Новообразования	11	1,6
D50-D89	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	6	0,9
E00-E90	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	63	9,2
G00-G99	Болезни нервной системы	54	7,9
H00-H59	Болезни глаза и его придаточного аппарата	149	21,8
H60-H95	Болезни уха и сосцевидного отростка	36	5,3
I00-I99	Болезни системы кровообращения	32	4,7
J00-J99	Болезни органов дыхания	137	20,1
K00-K93	Болезни органов пищеварения	108	15,8
L00-L99	Болезни кожи и подкожной клетчатки	24	3,5
M00-M99	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	16	2,3
S00-T98	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	9	1,3

При изучении менструальной функции больных установлены следующие данные: у 220 пациенток (72,1%) возраст наступления менархе составил 12-15 лет, у 64 (21%) – 10-11 лет, у 21 (6,9%) – 16-19 лет. У 264 женщин (86,6%) менструальная функция установилась сразу, у 41 (13,4%) – через 1 год и более. У 268 (87,9%) пациенток менструации были ритмичные, у 214 (70,2%) – умеренные и безболезненные, у 88 (28,9%) – обильные и болезненные.

К моменту включения в исследование все пациентки жили регулярной половой жизнью, средний возраст начала половой жизни составил  $16,7 \pm 0,5$  лет. Большинство пациенток (36,7%) предпочитали барьерный метод контрацепции, частота использования прерванного полового акта составляла 28,5%, методов гормональной контрацепции – 32,5%, внутриматочной спирали – 1,3%, химических методов – 1%.

При анализе генеративной функции установлено, что у 305 больных была 841 беременность, из которых 416 закончились родами, 425 – абортами или выкидышами. У 4 пациенток самопроизвольный выкидыш произошел при повторной беременности вследствие выраженной рубцовой деформации шейки матки и наличия истмико-цервикальной недостаточности.

Причиной разрывов шейки матки у всех пациенток с нарушением анатомии цервикального канала, включённых в исследование, являлась родовая травма шейки матки с заживлением вторичным натяжением в результате расхождения наложенных на шейку матки швов.

В анамнезе у 90 женщин, включённых в исследование, было рецидивирующее течение бактериального вагиноза. Средняя длительность течения заболевания составила  $2 \pm 1,1$  лет, средняя частота рецидивов –  $4,1 \pm 1,2$  раз в год. В исследование не включались больные, у которых бактериальный вагиноз сочетался с ИППП.

У 73 из 124 (58,9%) пациенток с аногенитальными бородавками в анамнезе была деструкция клинических проявлений ПВИ. Среднее количество деструкций папилломавирусных поражений кожи и слизистых оболочек различными методами составило  $1,7 \pm 1,2$ . Больные, у которых венерические

бородавки сочетались с другими специфическими инфекциями урогенитального тракта или дисплазией шейки матки, не включались в данное исследование.

При сборе анамнеза у 91 пациентки было выяснено хроническое течение хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта. Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 3 лет и в среднем составляла  $1,4 \pm 0,8$  лет. При сочетанной микробиологической этиологии заболевания пациентки не включались в данную работу.

На момент обращения больные предъявляли жалобы различного характера, частота выявления которых представлена в таблице 5.

Таблица 5

Сравнительная характеристика жалоб пациенток с ИППП и нарушениями вагинального микробиоценоза

Жалобы	Бактериальный вагиноз (n=90)		Аногенитальные бородавки (n=124)		Хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта (n=91)	
	n	%	n	%	N	%
Боли внизу живота	5	5,6	9	7,3	8	8,8
Выделения	83	92,2	72	58,1	76	17,6
Дизурия	19	21,1	2	1,6	5	5,5
Дискомфорт во влагалище	15	16,7	38	30,6	19	20,9
Диспареуния	56	62,2	45	36,3	12	13,2
Жжение во влагалище	32	35,6	31	25	7	7,7
Зуд во влагалище	36	40	38	30,6	8	8,8
Неприятный запах	61	67,8	4	3,2	2	2,2
Образования в виде папул, папиллом в области вульвы и/или влагалища	0	0	53	42,7	0	0
Отсутствие жалоб	0	0	8	6,5	11	71,4

Больные бактериальным вагинозом жаловались на обильные выделения (92,2%), неприятный запах (67,8%), зуд (40%) и жжение (35,6%) в области наружных половых органов, диспареунию (62,2%), дизурические расстройства (21,1%).

Основные жалобы пациенток с аногенитальными бородавками включали наличие одиночных или множественных образований в виде папул или папиллом в области вульвы и влагалища (42,7%), умеренные белесоватые выделения из половых путей (58,1%), зуд (30,6%), жжение (25%) и диспареунию (36,3), у 6,5% пациенток жалобы на момент осмотра отсутствовали.

Среди больных хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта наиболее часто встречались жалобы на дискомфорт во влагалище (20,9%), периодические выделения из половых путей (17,6%) и диспареунию (13,2%), у 71,4% пациенток течение патологического процесса носило бессимптомный, скрытый характер.

### 3.2 Результаты диагностики ИППП и бактериального вагиноза

Обследование для выявления возбудителей ИППП (таблица 6) включало ПЦР-диагностику *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, ВПЧ ДНК-типов высокого и низкого онкогенного риска и серологическую диагностику сифилиса (РМП, РПГА).

Таблица 6

Результаты обследования на ИППП

Показатели	Количество наблюдений	% (n=305)
<i>C. trachomatis</i>	91	29,8
<i>M. genitalium</i>	0	0
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	0
<i>T. pallidum</i>	0	0
<i>T. vaginalis</i>	0	0
ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типов	28	9,2
ВПЧ 6,11 типа	124	40,7%

Клиническим материалом для ПЦР-диагностики возбудителей ИППП служило отделяемое цервикального канала, для серологической диагностики – сыворотка крови.

Данные, представленные в таблице 6, показывают, что в результате диагностики ИППП у пациенток, включённых в исследование, были обнаружены такие возбудители, как ВПЧ ДНК-типов низкого и высокого онкогенного риска (40,7% и 9,2% больных соответственно) и *S. trachomatis* (29,8% больных).

Для диагностики бактериального вагиноза выполнялось микроскопическое исследование влагалищного отделяемого. Нарушения микробиоценоза влагалища, характерные для бактериального вагиноза (уменьшение количества или исчезновение лактобактерий, увеличение количества полиморфной микрофлоры, наличие «ключевых клеток»), были обнаружены у 90 (29,5%) больных.

### **3.3 Исследование зеркалами, кольпоскопия**

Исследование зеркалами включало осмотр сводов влагалища, оценку формы и состояния влагалищной части шейки матки. Особое внимание уделялось характеру патологических выделений, клиническим проявлениям рубцовой деформации шейки матки и кондилом в области вульвы, влагалища и влагалищной части эндоцервикса.

Диагноз бактериального вагиноза устанавливался на основании наличия не менее 3 из 4 клинико-лабораторных критериев Amsel R. и соавт. [105]:

- специфических жидких гомогенных выделений из влагалища;
- pH вагинальных выделений выше 4,5;
- положительного аминового теста;
- «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

При объективном исследовании 90 больных бактериальным вагинозом оценивались характеристики патологических выделений, которые варьировали

в зависимости от продолжительности течения дисбиотического состояния, наличия сопутствующей рубцовой деформации шейки матки и неспецифического эндоцервицита. При длительном течении и частых рецидивах бактериального вагиноза выделения имели желтовато-серую окраску и густую консистенцию, равномерно распределяясь по своду влагалища. У 60 больных бактериальным вагинозом был обнаружен дефект стенки шейки матки, расположенный в области бывшего разрыва и усугубляющийся рубцовой деформацией и эктропионом. Выделения этих пациенток были обильными, имели желтовато-зеленую окраску с серым оттенком и обладали свойством тянуться. Сравнительная характеристика патологических выделений у пациенток с нормальной архитектоникой цервикального канала и при наличии рубцовой деформации шейки матки представлена в таблице 7.

Таблица 7

Характеристика патологических выделений больных  
бактериальным вагинозом

Характер патологических выделений	Нормальная анатомия шейки матки (n=30)		Рубцовая деформация шейки матки (n=60)	
	Количество наблюдений	%	Количество наблюдений	%
Обильные	23	76,7	52	86,7
Умеренные	7	23,3	8	13,3
Жидкие	21	70	39	65
Густые	9	30	21	35
Желтоватые	11	36,7	25	41,7
Зеленоватые	5	16,7	17	28,3
Серые	14	46,7	18	30
Гнойные	3	10	5	8,3
Кровяные	0	0	2	3,3
С запахом	28	93,3	57	95
Без запаха	2	6,7	3	5

У пациенток с рубцовой деформацией шейки матки степень дефекта существенно зависела от количества разрывов. После одиночных разрывов, имевшихся у 19 из 60 пациенток с деформацией (31,7%), цервикальный канал зиял, его слизистая перемещалась на края бывшего разрыва. У 38 (63,3%) пациенток при двухстороннем разрыве шейка была представлена двумя лоскутами, расходящимися по линии разрывов. У таких больных цервикальный канал на всём протяжении бывшего разрыва зиял и фактически отсутствовал. Множественные разрывы были наименее распространены и встречались у 3 (5%) пациенток. Они сопровождались наибольшими изменениями и тяжёлой степенью рубцовой деформации, при которых шейка матки была представлена несколькими лоскутами различной формы. В таких случаях слизистая оболочка цервикального канала была вывернута, воспалительно изменена и местами переходила на слизистую оболочку влагалищной части шейки матки. При выраженной глубине бывших разрывов влагалищная порция шейки матки была практически не выражена. У 5 пациенток рубцовая деформация доходила до сводов влагалища. У всех пациенток с рубцовой деформацией шейки матки отмечался эктропион слизистой оболочки цервикального канала и его зияние.

Кольпоскопическое исследование выявило доброкачественную картину у всех больных бактериальным вагинозом. У 60 больных с рубцовой деформацией шейки матки определялся цилиндрический эпителий (эктопия) и зоны трансформации. Картина эктопии имела вид мелких гроздевидных скоплений ярко-красного цвета, так как через однослойный цилиндрический эпителий, покрывающий сосочки, хорошо просвечивают кровеносные сосуды. В 5 наблюдениях были отмечены ретенционные кисты шейки матки, в 2 – мелкие единичные открытые железы. Граница многослойного плоского и цилиндрического эпителиев у больных с рубцовой деформацией шейки матки была неровной. Таким образом, у пациенток с бактериальным вагинозом на фоне дефекта стенки шейки матки были обнаружены кольпоскопические признаки эндоцервицита.

Исследование с помощью зеркал и кольпоскопия выявили аногенитальные бородавки у 124 пациенток. Локализация поражений среди обследованных пациенток представлена в таблице 8.

Таблица 8

Локализация аногенитальных бородавок  
у обследованных пациенток

Локализация	Количество наблюдений	% (n=124)
Большие половые губы	20	16,1
Малые половые губы	41	33
Вход во влагалище	57	46
Влагалище	18	14,5
Шейка матки	124	100

Согласно представленным данным, у 124 обследованных пациенток были обнаружены бородавки на шейке матки, которые чаще всего сочетались с экзофитными разрастаниями в области входа во влагалище (в 46% случаев) и малых половых губ (33%). Аногенитальные бородавки были ассоциированы с ВПЧ ДНК-типов низкого (6, 11) и высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) онкогенного риска.

Осмотр при помощи зеркал выявил у 84 пациенток дефект стенки шейки матки, соответствовавший расположению бывшего разрыва. При одиночных неглубоких разрывах канал шейки матки зиял, эндоцервикс перемещался на края бывшего разрыва и претерпевал воспалительные изменения. Такой вариант рубцовой деформации был представлен у 32 из 84 пациенток (38%). При множественных глубоких разрывах формировалась тяжёлая степень рубцовой деформации, переходящей на стенки влагалища, которая была обнаружена у 11 (13,1%) больных с аногенитальными бородавками. Нарушение анатомии цервикального канала у таких пациенток нередко также было обусловлено гипертрофией шейки матки. Наиболее распространённой (41 случай – 48,8%

пациенток) была умеренная степень рубцовой деформации, сопровождавшаяся эктропионом и зиянием цервикального канала практически до внутреннего зева.

Кольпоскопическое исследование показало доброкачественную картину у всех больных с аногенитальными бородавками и верифицировало наличие остроконечных кондилом в области шейки матки. При рубцовых деформациях шейки матки с эктропионом слизистой цервикального канала определялось сочетание эктопии и зоны трансформации, открытых и закрытых желез. Васкуляризация, характерная для зоны трансформации, проявлялась в виде разнокалиберных, ветвящихся и анастомозирующих друг с другом кровеносных сосудов. На поверхности закрытых желез располагались расширенные древовидно ветвящиеся сосуды. За счёт рубцовой деформации граница многослойного плоского эпителия и эндоцервикса была представлена в виде «выступов» и «языков».

При исследовании с помощью зеркал у 91 больной хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта были обнаружены признаки эндоцервицита: отечность и гиперемия слизистой оболочки шейки матки, выделения из цервикального канала. У 14 пациенток (15,4%) выделения имели слизисто-гнойный характер, у 2 (2,2%) – слизистый, у остальных женщин выделения отсутствовали. У большинства пациенток выделения были умеренными.

У 61 больной хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта была диагностирована рубцовая деформация шейки матки. В большинстве наблюдений (38 – 62,3%) шейка матки была отечной, гиперемированной, складчатой и разделённой на два отдельных лоскута. Эндоцервикс был вывернут и легко просматривался до внутреннего зева. Канал шейки матки практически отсутствовал, слизистая пробка не удерживалась в цервикальном канале. У 18 (29,5%) больных со слабой степенью выраженности рубцовой деформации шейечный канал зиял, его слизистая перемещалась на края бывшего разрыва. У 5 (8,2%) пациенток с тяжёлой степенью

выраженности рубцовой деформации шейки матки представляла собой 3-4 отдельных лоскута различной длины и ширины, канал шейки матки практически не был представлен, слизистая бывшего цервикального канала на этих отдельных лоскутах была гиперемирована и отечна.

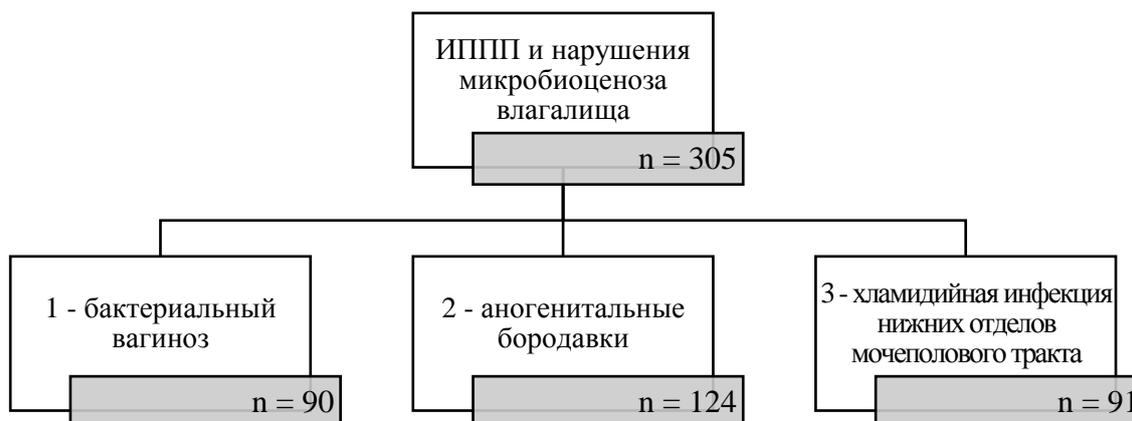
Кольпоскопический метод подтвердил наличие воспалительного процесса в области шейки матки у всех обследованных больных хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта. При нормальной анатомии цервикального канала патологический процесс проявлялся в виде воспалительного ореола вокруг цервикального зева с образованием фолликулов, отмечалась легкая ранимость этой области: прикосновение могло вызывать кровоточивость. У пациенток с рубцовой деформацией шейки матки изменённые участки эпителия были представлены в виде отдельных различных по размеру образований диаметром 0,1-0,5 см, которые выступали над поверхностью эпителия, имели жёлто-красный цвет и были окружены беловатой каймой, свойственной воспалительному процессу. На поверхности этих участков тесно располагались тонкие, удлинённые сосуды. Нередко воспалительный процесс сочетался с другими заболеваниями шейки матки: у 28 пациенток были обнаружены ретенционные кисты, 36 – простые зоны трансформации с устьями открытых желёз.

### **3.4 Распределение больных по группам**

На основании результатов клинико-лабораторной диагностики ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища было сформировано 3 группы больных (рис. 12):

- группу 1 составили 90 больных, страдающих бактериальным вагинозом;
- в группу 2 было включено 124 женщины с аногенитальными бородавками;
- у 91 пациентки 3 группы была диагностирована хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта.

Рис. 12. Распределение больных по группам



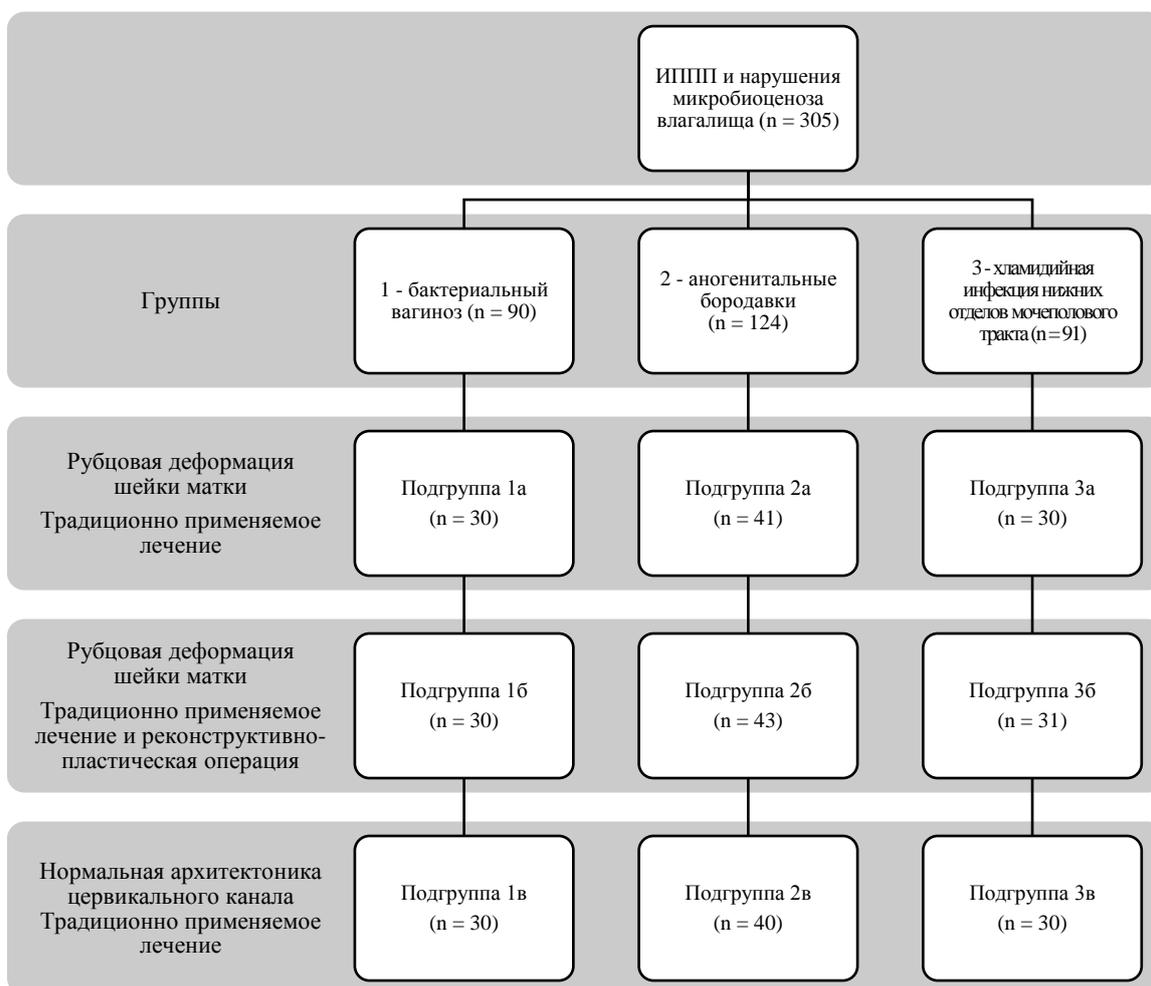
В зависимости от наличия рубцовой деформации шейки матки и применяемых методов лечения больные каждой группы были распределены на подгруппы (рис. 13).

В подгруппы 1а, 2а и 3а были включены соответственно больные бактериальным вагинозом ( $n = 30$ ), аногенитальными бородавками ( $n = 41$ ) и хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта ( $n = 30$ ) на фоне рубцовой деформацией шейки матки. Пациентки данных подгрупп планировали беременность с родоразрешением через естественные родовые пути либо отказывались от оперативного вмешательства по другим причинам, поэтому им назначалось традиционно применяемое лечение ИППП и бактериального вагиноза.

Женщины, страдающие от бактериального вагиноза ( $n = 30$ ), аногенитальных бородавок ( $n = 43$ ) и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта ( $n = 31$ ) на фоне рубцовой деформации шейки матки, лечение которых включало реконструктивно-пластические операции, восстанавливающие архитектуру цервикального канала, проводимые на фоне традиционно применяемой терапии, составили подгруппы 1б, 2б и 3б соответственно.

В контрольные подгруппы 1в, 2в и 3в были включены пациентки с нормальной архитектурой цервикального канала, у которых был диагностирован бактериальный вагиноз (n = 30), аногенитальные бородавки (n = 40) и хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта (n = 30) соответственно. Им проводилось традиционно применяемое лечение ИППП и нарушений вагинального микробиоценоза.

Рис. 13. Распределение больных по подгруппам



### **3.5 Состояние местного иммунитета шейки матки на фоне ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища**

#### **3.5.1 Результаты оценки иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов у больных бактериальным вагинозом**

В работе оценивалось содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) и иммуноглобулинов (мкг/мл) в слизистом секрете цервикального канала больных бактериальным вагинозом. Результаты исследования цитокинового профиля слизистой пробки до лечения представлены на рис. 14.

При сравнительном анализе содержания провоспалительных цитокинов в слизистом секрете цервикального канала пациенток подгрупп 1а и 1б до лечения достоверных различий анализируемых показателей выявлено не было. Повышение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  являлось проявлением воспалительного процесса в слизистой оболочке деформированной шейки матки. У пациенток с интактной шейкой матки (подгруппа 1в) показатели цитокинов до лечения соответствовали норме.

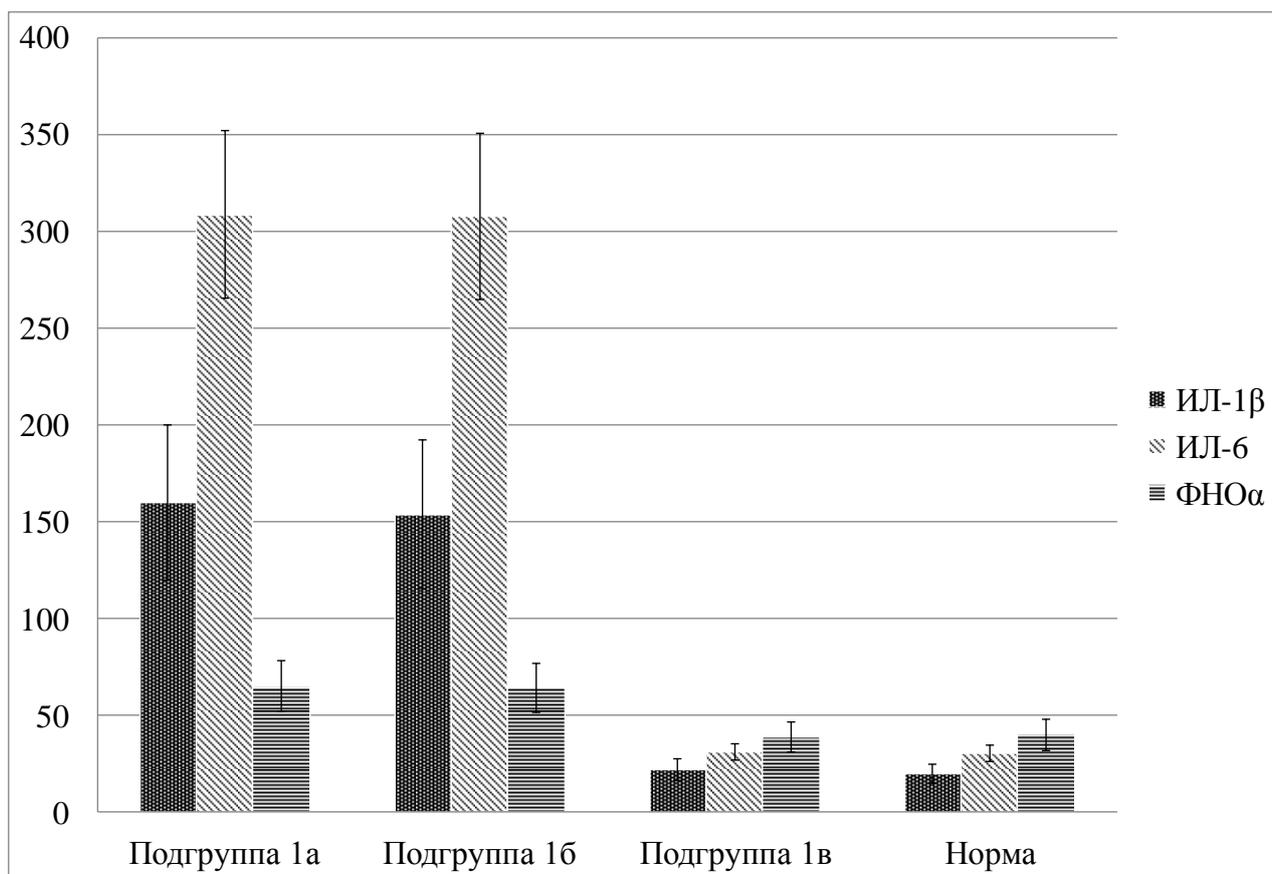
Результаты исследования содержания иммуноглобулинов в цервикальной слизи до лечения представлены на рис. 15.

Сравнительный анализ уровней иммуноглобулинов у женщин в подгруппах 1а и 1б до лечения не выявил достоверных различий ( $p > 0,05$ ) анализируемых значений<sup>13</sup>: неспецифический эндоцервицит у больных бактериальным вагинозом на фоне рубцовой деформации шейки матки характеризовался снижением содержания IgA и sIgA и повышением содержания IgG и IgM. В подгруппе 1в были установлены нормальные уровни иммуноглобулинов. Соответствующие норме показатели иммуноглобулинов и цитокинов у пациенток в подгруппе 1в отражали отсутствие воспалительного процесса при нормальной архитектонике цервикального канала.

---

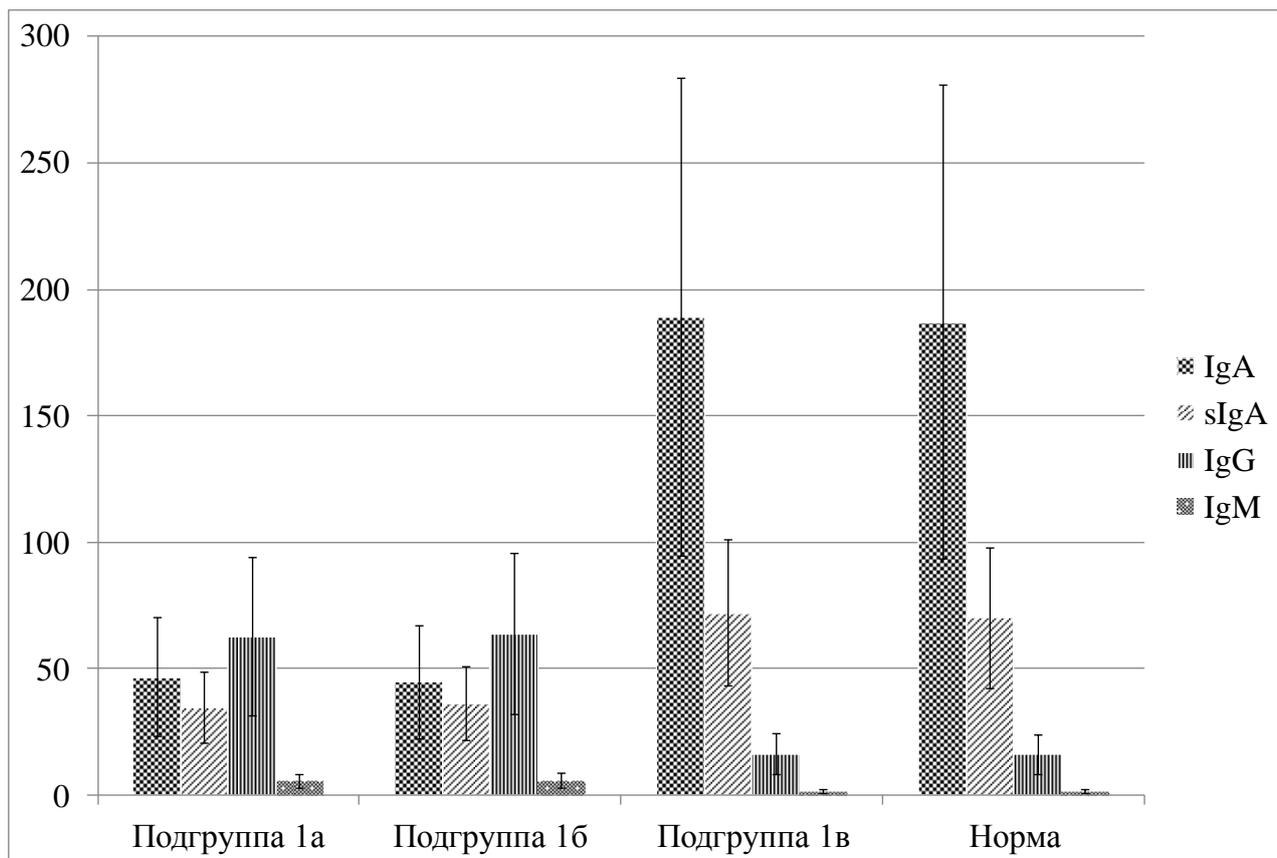
<sup>13</sup> Статистическая значимость различий  $p$  между подгруппами 1а и 1б по U-критерию Вилкоксона-Манна-Уитни соответственно составила: 0,204 (ИЛ-1 $\beta$ ), 0,679 (ИЛ-6), 0,722 (ФНО $\alpha$ ), 0,836 (IgA), 0,848 (sIgA), 0,767 (IgG), 0,811 (IgM).

Рис. 14. Содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) в слизистом секрете цервикального канала больных бактериальным вагинозом до лечения



Примечание: на диаграммах рис. 14 в виде столбиков продемонстрировано среднее значение (ME) анализируемого показателя в подгруппах, в виде планок погрешности – стандартное отклонение (SD). В то же время для столбиков, относящихся к категории «норма», с помощью планок погрешности демонстрируется диапазон нормальных значений (минимум-максимум). Аналогично сделано и в других диаграммах настоящей работы.

Рис. 15. Содержание иммуноглобулинов (мкг/мл) в цервикальной слизи  
 больных бактериальным вагинозом до лечения



### 3.5.2 Результаты оценки иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов у пациенток с аногенитальными бородавками

Было исследовано содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) и иммуноглобулинов (мкг/мл) в цервикальной слизи пациенток с аногенитальными бородавками до лечения.

Результаты оценки цитокинового профиля слизистой пробки до лечения представлены на рис. 16.

Сравнительный анализ содержания провоспалительных цитокинов в слизистом секрете цервикального канала пациенток подгрупп 2а, 2б и 2в до лечения не выявил достоверных различий ( $p > 0,05$ ) анализируемых показателей<sup>14</sup>. Из рис. 16 видно, что воспалительный процесс в слизистой оболочке шейки матки у всех пациенток с аногенитальными бородавками характеризовался повышением показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ .

На рис. 17 представлены результаты исследования содержания иммуноглобулинов в цервикальной слизи.

При сравнительном анализе содержания иммуноглобулинов в цервикальной слизи у больных подгрупп 2а, 2б и 2в до проведённого лечения не было установлено достоверных различий ( $p > 0,05$ ) анализируемых показателей<sup>15</sup>. Из представленных на рис. 17 данных следует, что воспалительный процесс в слизистой оболочке шейки матки у пациенток с аногенитальными бородавками характеризовался выраженными изменениями показателей иммуноглобулинов шеечной слизи: снижением содержания IgA и sIgA и повышением содержания IgG и IgM.

<sup>14</sup> Статистическая значимость различий  $p$  между подгруппами 2а, 2б и 2в по критерию Краскела-Уоллиса соответственно составила: 0,391 (ИЛ-1 $\beta$ ), 0,265 (ИЛ-6), 0,135 (ФНО $\alpha$ ).

<sup>15</sup> Статистическая значимость различий  $p$  между подгруппами 2а, 2б и 2в по критерию Краскела-Уоллиса соответственно составила: 0,267 (IgA), 0,421 (sIgA), 0,368 (IgG), 0,121 (IgM).

Рис. 16. Содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) в слизистом секрете цервикального канала пациенток с аногенитальными бородавками до лечения

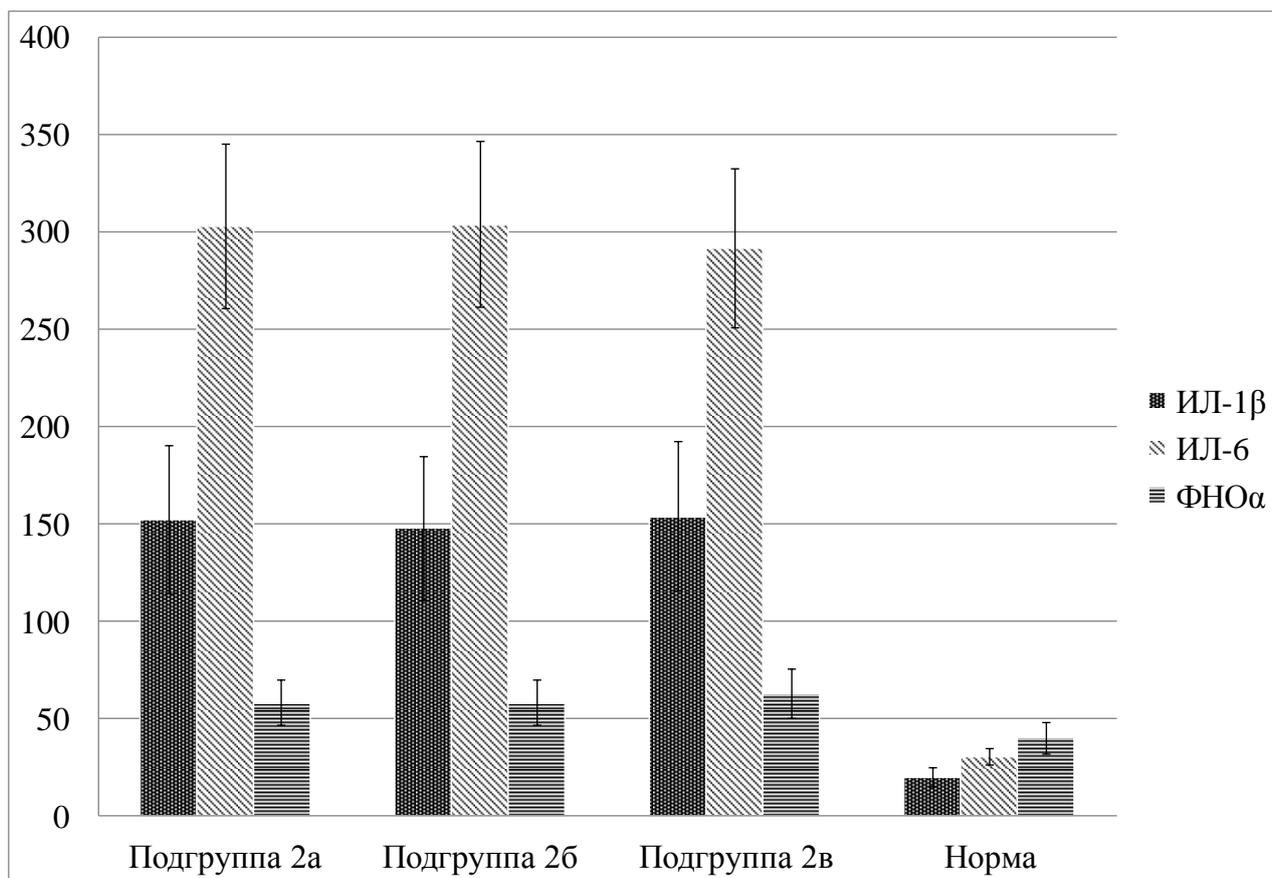
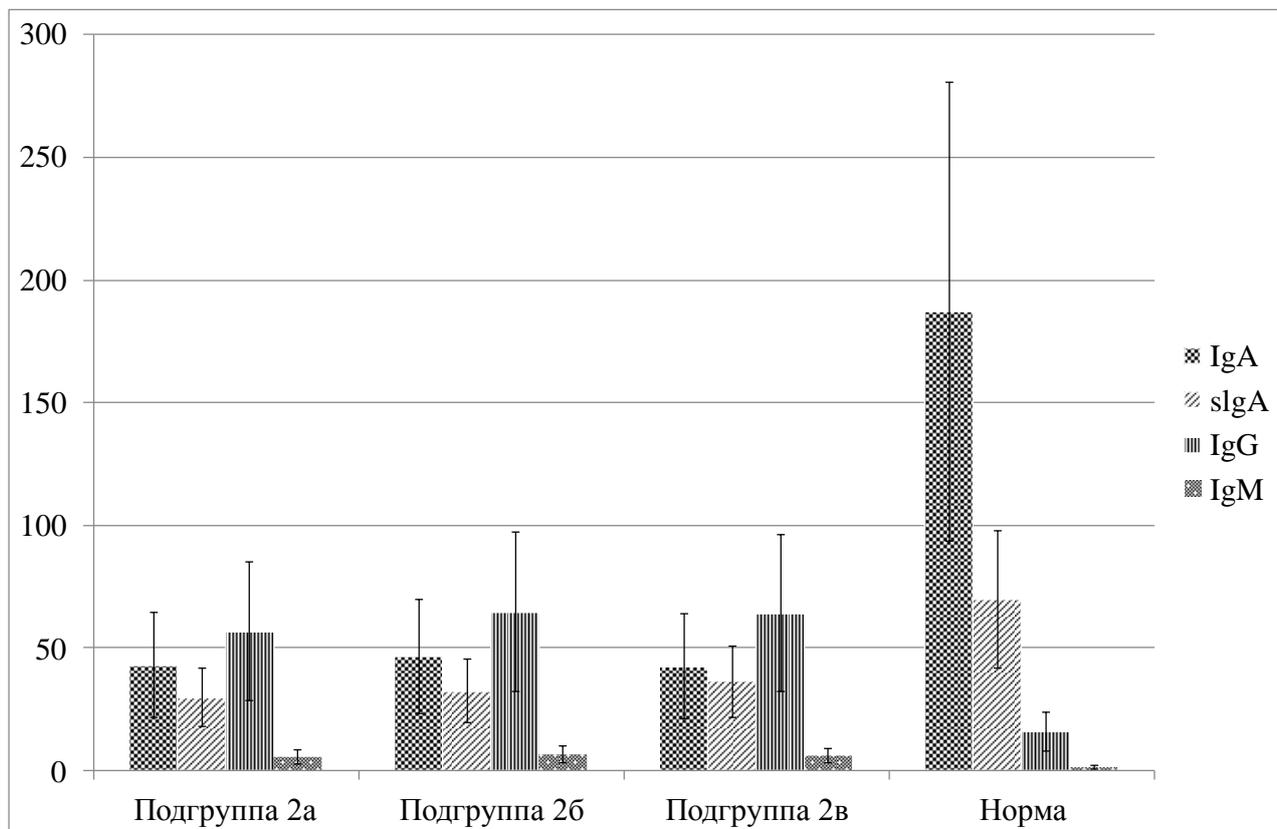


Рис. 17. Содержание иммуноглобулинов (мкг/мл) в цервикальной слизи пациенток с аногенитальными бородавками до лечения



### 3.5.3 Результаты оценки иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов у больных хламидийной инфекцией нижних отделов мочевого тракта

Был проведён анализ содержания провоспалительных цитокинов (пг/мл) и иммуноглобулинов (мкг/мл) в слизистой пробке больных хламидийной инфекцией нижних отделов мочевого тракта. Результаты исследования провоспалительных цитокинов в слизистой пробке пациенток до лечения представлены на рис. 18.

При сравнительном анализе уровней провоспалительных цитокинов в слизистом секрете цервикального канала у больных подгрупп 3а, 3б и 3в до лечения достоверные различия анализируемых показателей отсутствовали ( $p>0,05$ )<sup>16</sup>. Согласно данным, представленным на рис. 18, хронический хламидийный эндоцервицит у всех обследуемых пациенток характеризовался повышением содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ .

Результаты оценки содержания иммуноглобулинов в цервикальной слизи отражены на рис. 19.

Сравнительный анализ содержания иммуноглобулинов в цервикальной слизи больных подгрупп 3а, 3б и 3в до лечения показал отсутствие достоверных различий анализируемых показателей ( $p>0,05$ )<sup>17</sup>. В соответствии с результатами, представленными на рис. 19, воспалительный процесс в слизистой оболочке шейки матки у всех обследуемых пациенток характеризовался снижением содержания IgA и sIgA и повышением содержания IgG и IgM.

<sup>16</sup> Статистическая значимость различий  $p$  между подгруппами 3а, 3б и 3в по критерию Краскела-Уоллиса соответственно составила: 0,191 (ИЛ-1 $\beta$ ), 0,561 (ИЛ-6), 0,162 (ФНО $\alpha$ ).

<sup>17</sup> Статистическая значимость различий  $p$  между подгруппами 3а, 3б и 3в по критерию Краскела-Уоллиса соответственно составила: 0,640 (IgA), 0,410 (sIgA), 0,385 (IgG), 0,325 (IgM).

Рис. 18. Содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) в слизистом секрете цервикального канала больных хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта до лечения

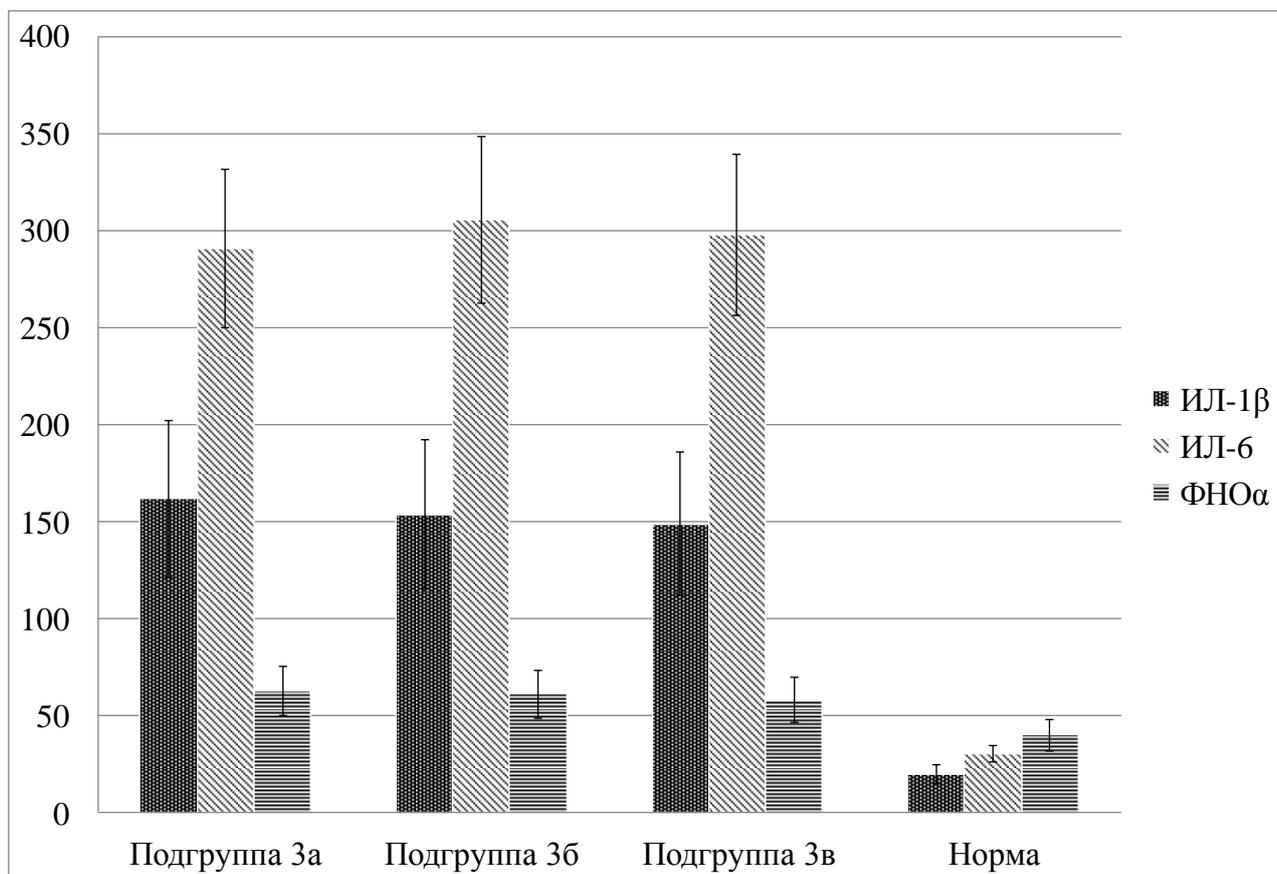
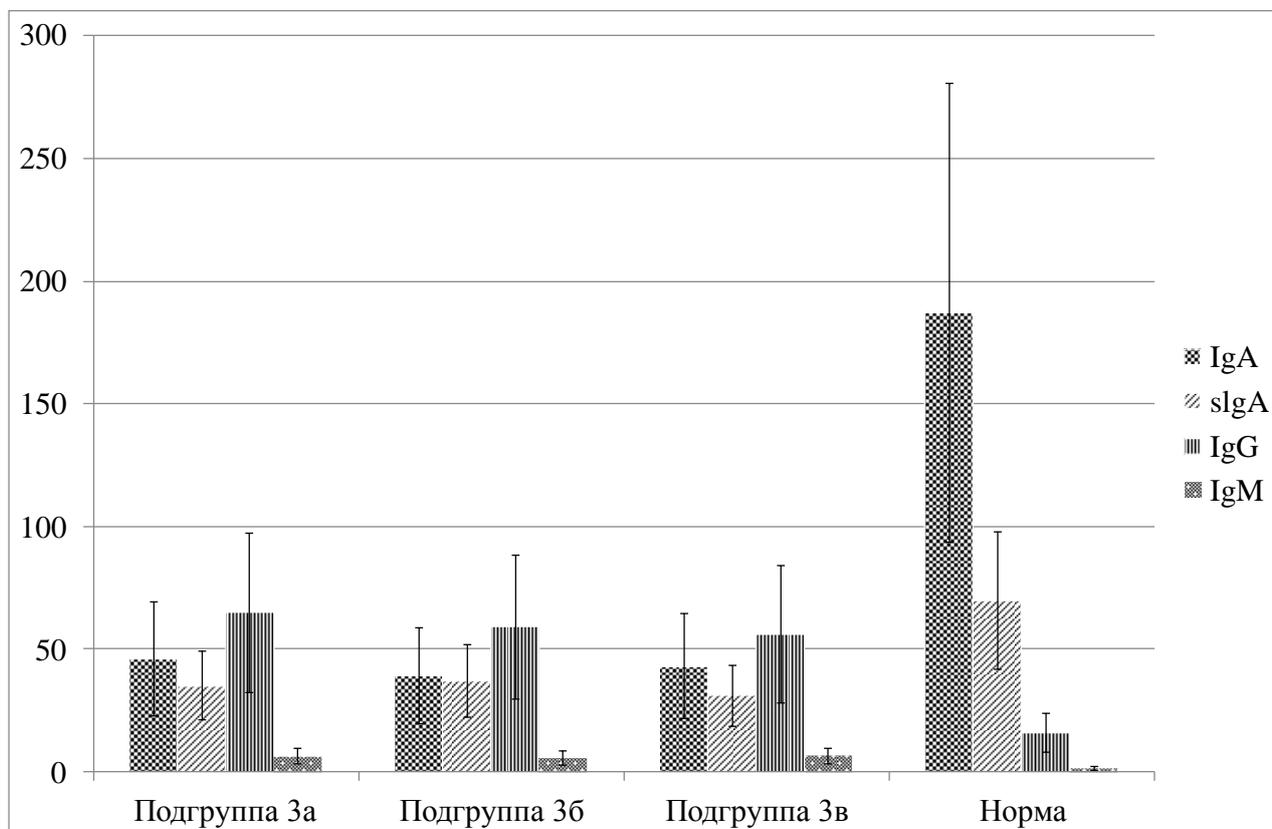


Рис. 19. Содержание иммуноглобулинов (мкг/мл) в цервикальной слизи больных хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта до лечения



## **ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИППП И НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА**

### **4.1 Клинико-микробиологическая оценка результатов лечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища**

#### **4.1.1 Оценка результатов лечения бактериального вагиноза**

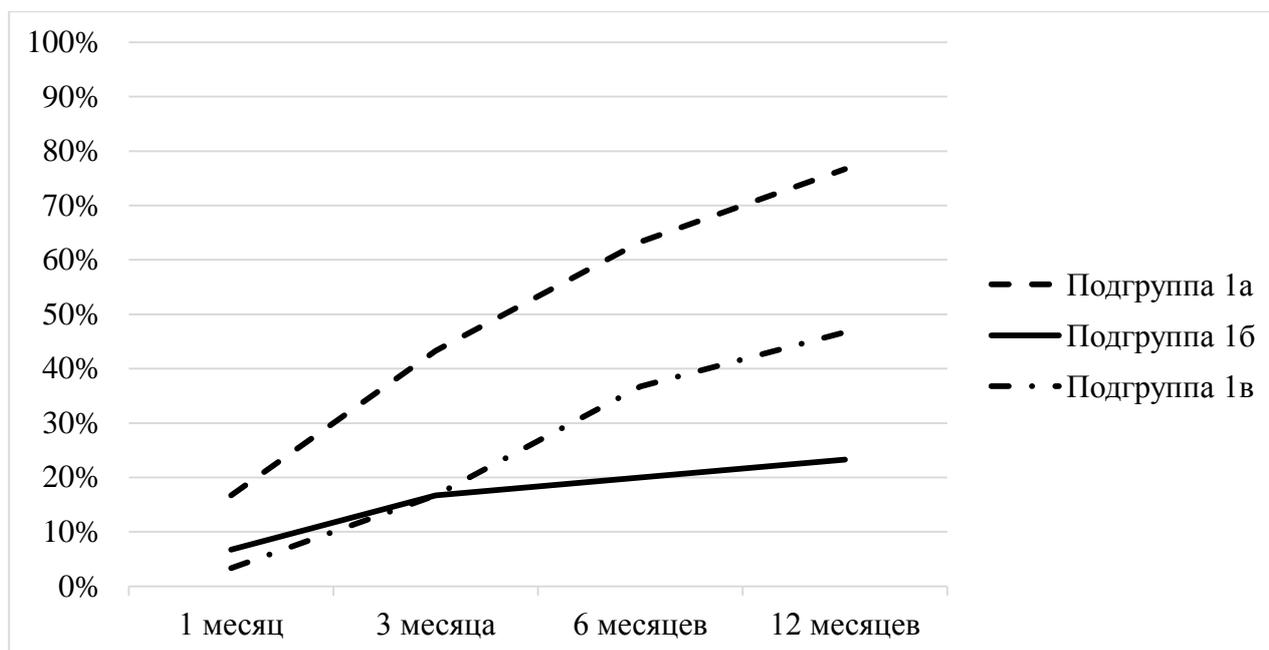
При оценке эффективности применяемых методик лечения бактериального вагиноза учитывались клинические проявления (отсутствие субъективных симптомов) и объективные показатели (критерии Amsel R. и соавт. [118]). Контроль излеченности проводился через 1 месяц после окончания лечения. При реконвалесценции отмечали отсутствие выделений, неприятного запаха и жжения в области наружных половых органов, диспареунии и дизурических расстройств.

Критерием эффективности терапии бактериального вагиноза являлось отсутствие клинико-лабораторных рецидивов в ходе динамического наблюдения в течение 12 месяцев после окончания лечения. Рецидив бактериального вагиноза считался подтверждённым при наличии не менее 3 из 4 клинико-лабораторных критериев, предложенных Amsel R. и соавт. [118]:

- специфических жидких гомогенных выделений из влагалища;
- pH вагинальных выделений выше 4,5;
- положительного аминового теста;
- «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

Частота рецидивов в ходе динамического наблюдения после окончания лечения бактериального вагиноза показана на рис. 20. Из представленных на рис. 20 данных следует, что частота отдалённых рецидивов была наиболее высокой у пациенток в подгруппе 1а, наиболее низкая частота отдалённых рецидивов была отмечена в подгруппе 1б.

Рис. 20. Частота рецидивов бактериального вагиноза  
после окончания лечения



Наличие динамики в частоте рецидивов было подтверждено с применением непараметрического дисперсионного анализа Фридмана ( $p=0,0148$  для подгруппы 1б и  $p<0,0001$  для подгрупп 1а и 1в).

В таблице 9 представлены данные по эффективности лечения в подгруппах 1а, 1б и 1в.

Таблица 9

Эффективность лечения больных бактериальным вагинозом

Под-группа	Количество пациенток	Количество пациенток с реконвалесценцией через 1 месяц после окончания лечения (%)	Количество пациенток без рецидивов в течение 12 месяцев после окончания лечения (%)
1а	30	25 (83,3%)	7 (23,3%)
1б	30	28 (93,3%)	23 (76,7%)
1в	30	29 (96,7%)	16 (53,3%)
<i>p</i>		0,1680	0,0002

*p* - значимость критерия Хи-квадрат Пирсона

Указанные результаты демонстрируют, что через 1 месяц после окончания терапии излеченность была достигнута у 83,3% пациенток в подгруппе 1а, у 93,3% – в подгруппе 1б и 96,7% – в подгруппе 1в. При этом по эффективности лечения группы сравнения статистически значимо не различались ( $p=0,1680$ ). В ходе динамического наблюдения в течение 12 месяцев после окончания лечения отсутствие клинико-лабораторных рецидивов было установлено у 23,3% женщин в подгруппе 1а, у 76,7% больных в подгруппе 1б и 53,3% пациенток в подгруппе 1в. Различие между эффективностью лечения в группах сравнения было статистически значимым ( $p=0,0002$ ).

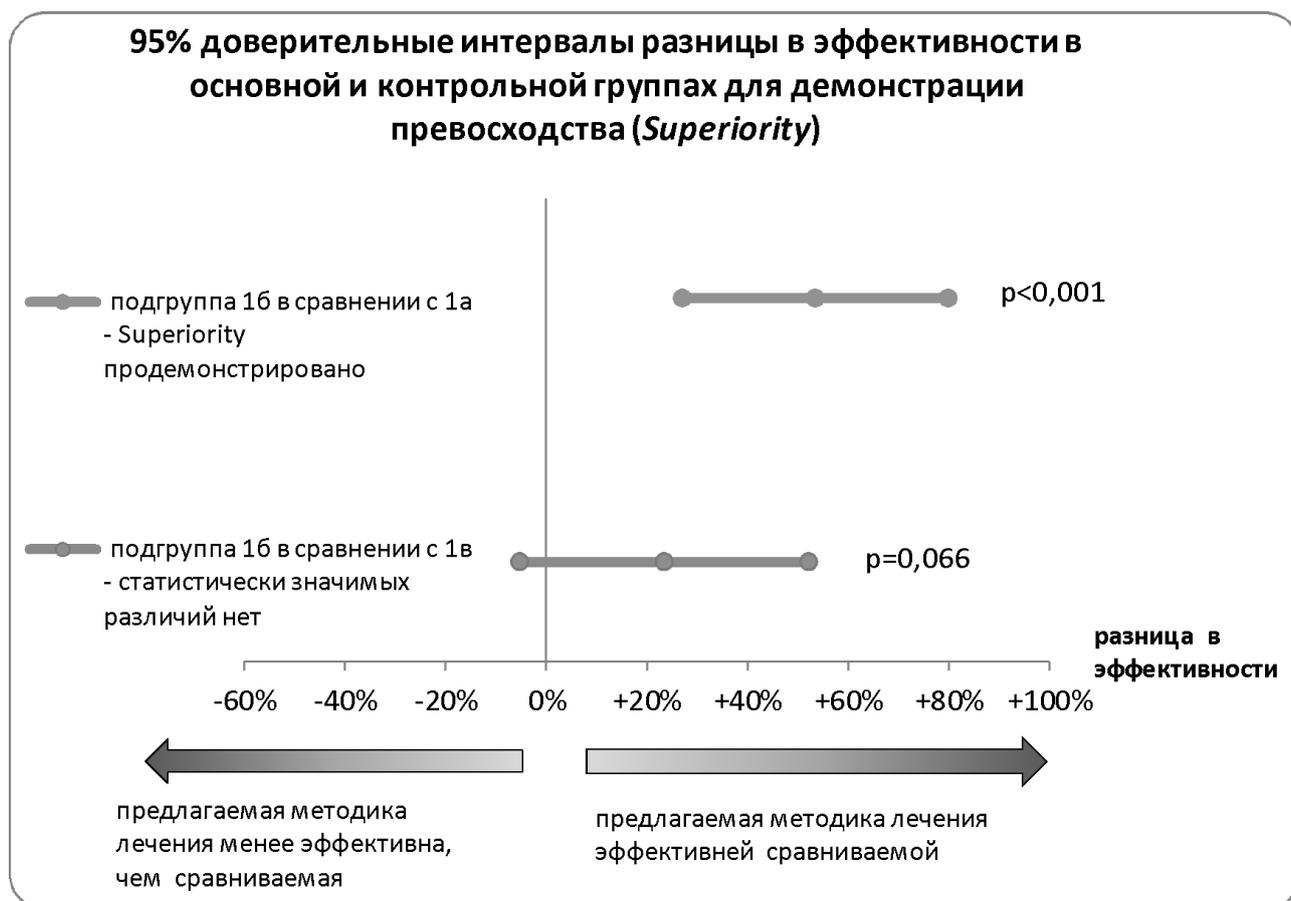
Для демонстрации превосходства разработанной методики лечения больных бактериальным вагинозом были оценены 95% доверительные интервалы для частоты успеха (отсутствия рецидивов в течение 12 месяцев после окончания лечения) – см. таблицу 10 и рис. 21.

Таблица 10

Статистическое сравнение разработанной методики лечения больных бактериальным вагинозом с традиционными методиками

Подгруппа, выбранная контрольной	Эффективность лечения больных бактериальным вагинозом ME ± SD / 95% ДИ		Разница в эффективности лечения в группах сравнения	Двусторонний 95%-й доверительный интервал разницы между эффективностью в группах сравнения
	Основная группа – подгруппа 1б (n=30)	Контрольная группа (n=30)		
1а	76,7% ± 2,9%	23,3% ± 1,6% 9% ... 45%	+53,3%	+27,1% ... +79,6%
1в	55% ... 91%	53,3% ± 2,4% 32% ... 74%	+23,3%	-5,4% ... +52,0%

Рис. 21. Демонстрация превосходства разработанной методики лечения больных бактериальным вагинозом



Как следует из данных таблице 10 и рис. 21, с гарантией 95% можно утверждать, что в подгруппе 1б (при применении разработанной методики для лечения больных бактериальным вагинозом на фоне рубцовой деформацией шейки матки) эффективность лечения выше нежели при традиционном подходе у таких больных (частота исходов без рецидивов в среднем в 1,5 раза выше).

Нами был проведён анализ факторов риска развития рецидивов бактериального вагиноза у пациенток в течение 1 года после окончания лечения (таблица 11).

Факторы риска развития рецидивов бактериального вагиноза  
после лечения

Факторы	Наличие у пациенток без рецидивов			Наличие у пациенток с рецидивами		
	1а (n=7)	1б (n=23)	1в (n=16)	1а (n=23)	1б (n=7)	1в (n=14)
Антибиотикотерапия	0	0	0	2	3	3
Беременность	0	0	0	3	0	2
Дисбактериоз кишечника	1	4	1	1	0	3
Изменение состояния местного иммунитета (в том числе, рубцовая деформация шейки матки)	7	0	0	23	0	0
Нарушения личной гигиены половых органов	0	0	0	2	1	6
Приём оральных контрацептивов	1	0	2	6	3	5
Сахарный диабет	0	0	0	0	1	2
Частая смена половых партнёров	0	0	0	5	5	9

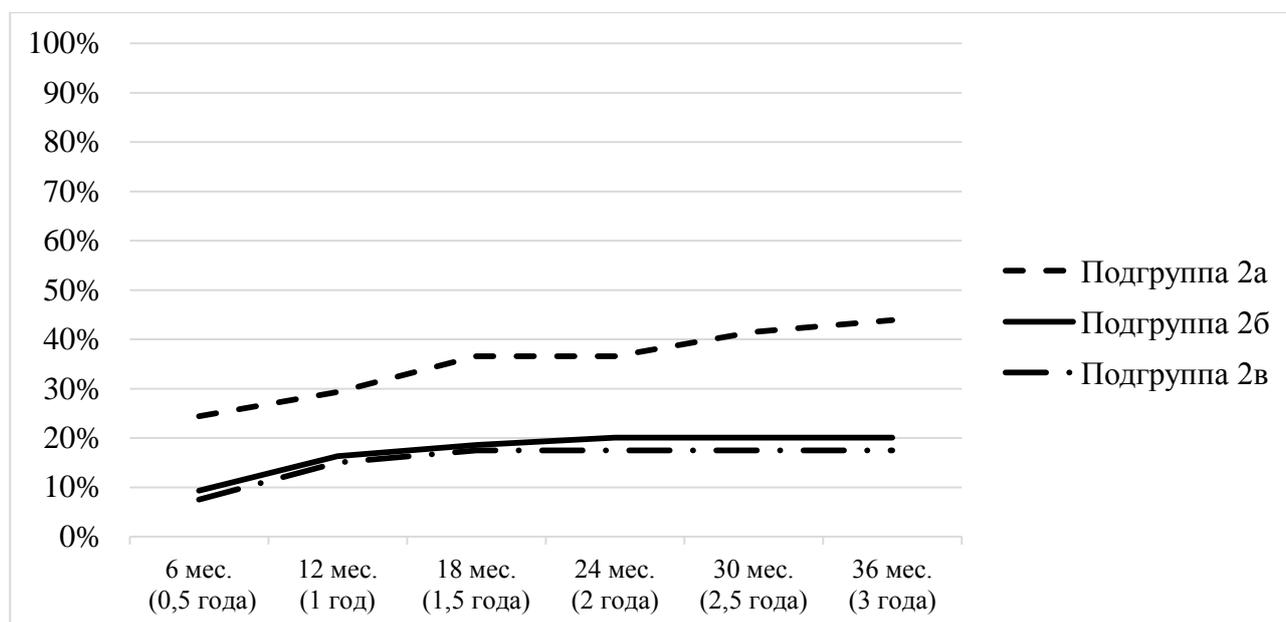
При сравнительном анализе факторов риска развития бактериального вагиноза установлено, что наиболее распространённым фактором риска у 23 пациенток с рецидивами подгруппы 1а было изменение состояния местного иммунитета. У 7 и 14 пациенток с рецидивами подгрупп 1б и 1в соответственно были широко представлены другие факторы: частая смена половых партнёров, приём оральных контрацептивов, антибиотикотерапия, нарушения правил личной гигиены и сахарный диабет. В подгруппе 1б у женщин без рецидивов единственным фактором риска был дисбактериоз кишечника у 4 из 23 пациенток-реконвалесцентов.

#### 4.1.2 Оценка результатов лечения аногенитальных бородавок

Критерием эффективности применяемых методик лечения аногенитальных бородавок являлось отсутствие рецидивов заболевания в период динамического наблюдения в течение 3 лет после окончания лечения. Рецидив считался подтверждённым при диагностировании клинических проявлений аногенитальных бородавок.

Частота рецидивов в ходе динамического наблюдения после окончания лечения аногенитальных бородавок представлена на рис. 22. Результаты наблюдения больных 2-й группы в течение 3 лет свидетельствуют о наиболее высокой частоте рецидивов клинических проявлений ПВИ низкого онкогенного риска в течение 1,5 лет после окончания лечения и более высокой частоте рецидивов у пациенток подгруппы 2а по сравнению с подгруппами 2б и 2в.

Рис. 22. Частота рецидивов аногенитальных бородавок после окончания лечения



Наличие динамики в частоте рецидивов было подтверждено с применением непараметрического дисперсионного анализа Фридмана ( $p=0,0050$  для подгруппы 2б и  $p<0,0001$  для подгрупп 2а и 2в).

Результаты сравнительной оценки эффективности применявшихся методов лечения аногенитальных бородавок отражены в таблице 12.

## Эффективность лечения аногенитальных бородавок

Под-группа	Количество пациенток	Количество пациенток без рецидивов в течение 6 месяцев после окончания лечения (%)	Количество пациенток без рецидивов в течение 3 лет после окончания лечения (%)
2а	41	31 (75,6%)	23 (56,1%)
2б	43	39 (90,7%)	34 (79,1%)
2в	40	37 (92,5%)	33 (82,5%)
<i>p</i>		0,0507	0,0144

*p* - значимость критерия Хи-квадрат Пирсона

В ходе динамического наблюдения в течение 6 месяцев после окончания лечения отсутствие рецидивов аногенитальных бородавок было установлено у 75,6% пациенток, включённых в подгруппу 2а, 90,7% пациенток подгруппы 2б и 92,5% пациенток подгруппы 2в. При этом по эффективности лечения группы сравнения статистически значимо не различались ( $p=0,0507$ ).

Отсутствие отдалённых рецидивов при наблюдении в течение 36 месяцев (3 лет) было достигнуто у 56,1% женщин подгруппы 2а, 79,1% женщин подгруппы 2б и 82,5% женщин подгруппы 2в. Различие между эффективностью лечения в группах сравнения было статистически значимым ( $p=0,0144$ ).

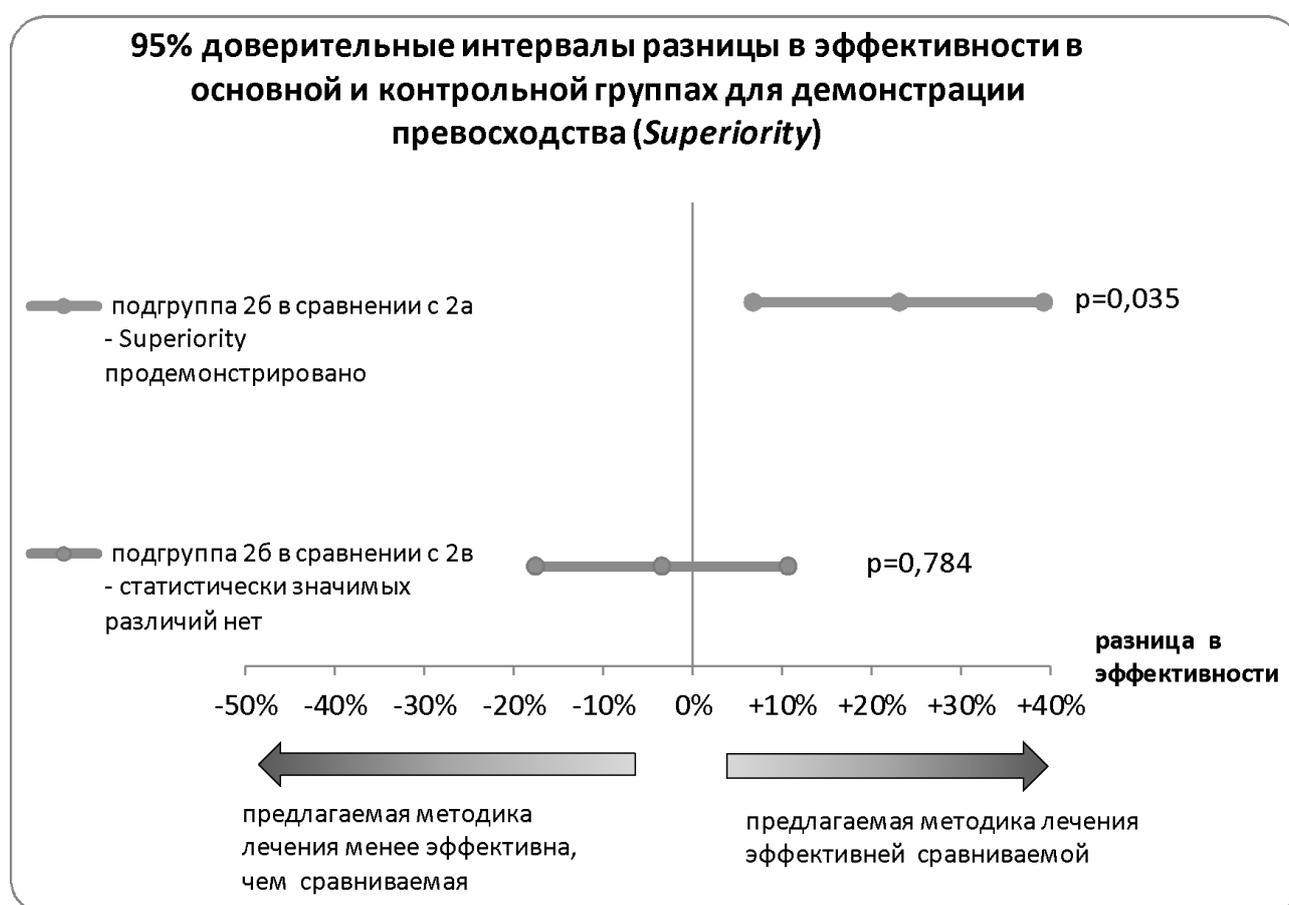
Для демонстрации превосходства разработанной методики лечения аногенитальных бородавок были оценены 95% доверительные интервалы для частоты успеха (отсутствия рецидивов в течение 3 лет после окончания лечения) – см. таблицу 13 и рис. 23.

Как следует из данных таблицы 13 и рис. 23, с гарантией 95% можно утверждать, что в подгруппе 2б (при применении разработанной методики для лечения аногенитальных бородавок у больных с рубцовой деформацией шейки матки) эффективность лечения выше чем при традиционном подходе у таких больных (частота исходов без рецидивов в среднем в 1,4 раза выше).

Статистическое сравнение разработанной методики лечения  
аногенитальных бородавок с традиционными методиками

Подгруппа, выбранная контрольной	Эффективность лечения аногенитальных бородавок ME ± SD / 95% ДИ		Разница в эффективности лечения в группах сравнения	Двусторонний 95%-й доверительный интервал разницы между эффективностью в группах сравнения
	Основная группа – подгруппа 2б (n=43)	Контрольная группа		
2а (n=41)	79,1% ± 2,0%	56,1% ± 1,8% 38% ... 73%	+23,0%	+6,8% ... +39,1%
2в (n=40)	62% ... 91%	82,5% ± 2,2% 65% ... 94%	-3,4%	-17,6% ... +10,7%

Рис. 23. Демонстрация превосходства разработанной методики лечения аногенитальных бородавок



### 4.1.3 Оценка результатов лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта

При оценке эффективности применяемых методик лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта учитывались клинические проявления (отсутствие субъективных симптомов) и объективные показатели (контрольная ПЦР-диагностика). Контроль излеченности инфекции проводился с учётом клинико-микробиологических показателей через 1 месяц после окончания антибиотикотерапии.

Критерием эффективности лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта являлось отсутствие отдалённых рецидивов в течение 1 года. При клинической реконвалесценции отмечали отсутствие выделений, зуда, восстановление менструальной функции, исчезновение длительных мажущих кровянистых выделений в пред- и постменструальный период, болей в области поясницы и других симптомов хламидиоза. Лабораторный контроль излеченности осуществлялся с помощью ПЦР-диагностики.

Сравнительная оценка эффективности лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта в подгруппах 3а, 3б и 3в отражена в таблице 14.

Таблица 14

Эффективность лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта

Под-группа	Количество пациенток	Количество пациенток с реконвалесценцией через 1 месяц после окончания лечения (%)	Количество пациенток без рецидивов в течение 12 месяцев после окончания лечения (%)
3а	30	25 (83,3%)	23 (76,7%)
3б	31	30 (96,8%)	30 (96,8%)
3в	30	29 (96,7%)	29 (96,7%)
<i>p</i>		0,0790	0,0107

*p* - значимость критерия Хи-квадрат Пирсона

Указанные результаты отражают, что клинико-микробиологическая реконвалесценция при контроле излеченности хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта через 1 месяц после окончания антибиотикотерапии в группе 3а составила 83,3%, в группе 3б – 96,8%, в группе 3в – 96,7%. При этом по клинико-микробиологической реконвалесценции группы сравнения статистически значимо не различались ( $p=0,0790$ ).

Отсутствие отдалённых рецидивов было достигнуто у 76,7% пациенток в группе 3а, 96,8% больных в группе 3б и 96,7% женщин в группе 3в. Различие между эффективностью лечения в группах сравнения было статистически значимым ( $p=0,0107$ ).

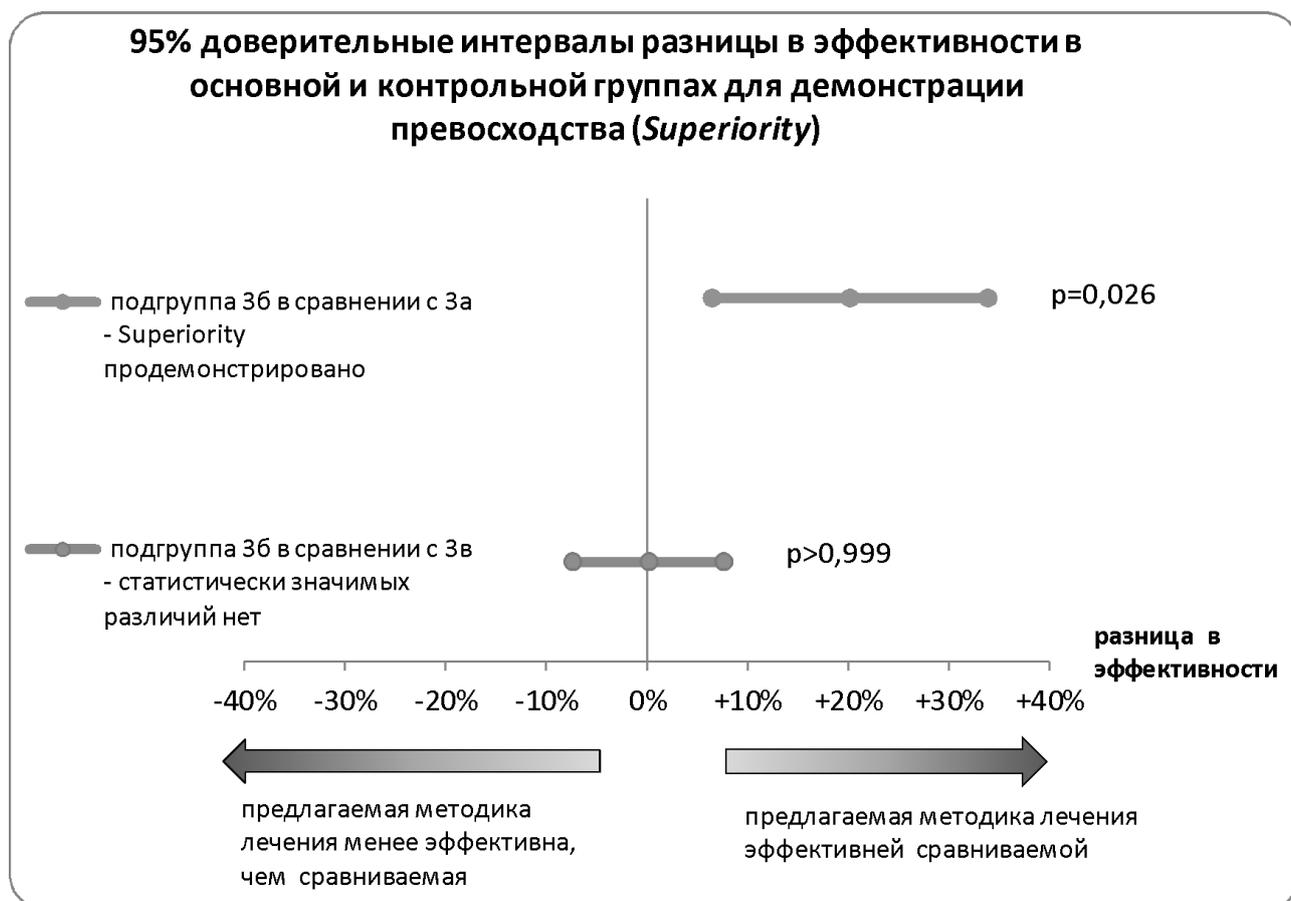
Для демонстрации превосходства разработанной методики лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта были оценены 95% доверительные интервалы для частоты успеха (отсутствия рецидивов в течение 12 месяцев после окончания лечения) – см. таблицу 15 и рис. 24.

Таблица 15

Статистическое сравнение разработанной методики лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта с традиционными методиками

Подгруппа, выбранная контрольной	Эффективность лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта ME ± SD / 95% ДИ		Разница в эффективности лечения в группах сравнения	Двусторонний 95%-й доверительный интервал разницы между эффективностью в группах сравнения
	Основная группа – подгруппа 3б (n=31)	Контрольная группа (n=30)		
3а	96,8% ± 3,1%	76,7% ± 2,9% 55% ... 91%	+20,1%	+6,4% ... +33,8%
3в	81% ... 100%	96,7% ± 3,2% 81% ... 100%	+0,1%	-7,4% ... +7,6%

Рис. 24. Демонстрация превосходства разработанной методики лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта



Как следует из данных таблицы 15 и рис. 24, с гарантией 95% можно утверждать, что в подгруппе 3б (при применении разработанной методики для лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у больных с рубцовой деформацией шейки матки) эффективность лечения выше чем при традиционном подходе у таких больных (частота исходов без рецидивов в среднем в 1,26 раз выше).

## 4.2 Результаты исследования иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов слизистой пробки шейки матки после проведенного лечения

Содержание иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов в слизистом секрете канала шейки матки было повторно исследовано нами после лечения пациенток. Сроки проведения исследований отражены в таблице 16.

Таблица 16

Сроки проведения исследований показателей местного иммунитета после окончания лечения

Группа	Срок(и)
1	3 месяца
2	6, 12 месяцев
3	6 месяцев

Показатели провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в слизистой пробке цервикального канала пациенток через 3 месяца после лечения бактериального вагиноза отражены на рис. 25 и 26 соответственно.

Как было показано в разделе 3.5, исходно уровни цитокинов в цервикальной слизи пациенток подгрупп 1а и 1б были повышенными и статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ). Данные, представленные на рис. 25, демонстрируют нормализацию содержания провоспалительных цитокинов у женщин подгруппы 1б через 3 месяца после лечения. Статистический тест с применением Т-критерия Вилкоксона подтвердил значимость различий ( $p < 0,05$ ) по содержанию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в этой подгруппе до и после лечения. У пациенток подгруппы 1а наблюдалось повышение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в цервикальной слизи. Уровни цитокинов в цервикальной слизи пациенток подгруппы 1в через 3 месяца после лечения, как и до курса терапии метронидазолом, соответствовали нормальным значениям.

Также было установлено, что через 3 месяца после окончания лечения показатели иммуноглобулинов слизистой пробки пациенток подгруппы 1б соответствовали норме (рис. 26), в то время как у женщин, включённых в подгруппу 1а, было выявлено уменьшение содержания IgA и sIgA и повышение содержания IgG и IgM. Статистическая значимость изменений иммуноглобулинов слизистой пробки пациенток подгруппы 1б по сравнению с исходным уровнем была подтверждена с применением Т-критерия Вилкоксона ( $p < 0,05$ ). Содержание иммуноглобулинов в слизистой пробке пациенток подгруппы 1в, как и до лечения, находилось в пределах нормы.

Через 6 месяцев после окончания иммуномодулирующей терапии было исследовано содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в шеечной слизи пациенток после лечения аногенитальных бородавок (рис. 27 и 28 соответственно). Дополнительное исследование уровней цитокинов и иммуноглобулинов было проведено через 12 месяцев после окончания лечения, что соответственно отражено на рис. 29 и 30.

Результаты оценки содержания цитокинов и иммуноглобулинов через 6 и 12 месяцев после окончания лечения (рис. 27, 28, 29, 30) свидетельствуют о нормализации анализируемых показателей у пациенток подгрупп 2б и 2в. Статистическая значимость изменений уровней провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в шеечной слизи пациенток после лечения аногенитальных бородавок у пациенток подгрупп 2б и 2в была подтверждена с применением Т-критерия Вилкоксона ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе 2а наблюдались выраженные изменения показателей местного иммунитета как через 6 (рис. 27, 28), так и через 12 месяцев (рис. 29, 30) после окончания иммуномодулирующей терапии: снижение уровней IgA и sIgA и повышение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , IgG и IgM.

Оценка состояния местного иммунитета у пациенток 3 группы была проведена через 6 месяцев после окончания лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта (рис. 31, 32). Было установлено, что в подгруппах 3б и 3в содержание провоспалительных цитокинов и

иммуноглобулинов в цервикальной слизи соответствовало нормальным значениям. Статистическая значимость изменений уровней провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в цервикальной слизи пациенток подгрупп 3б и 3в по сравнению с исходным уровнем была подтверждена с применением Т-критерия Вилкоксона ( $p < 0,05$ ). У женщин в подгруппе 3а было выявлено уменьшение содержания IgA и sIgA и повышение показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , IgG и IgM.

Рис. 25. Содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) в цервикальной слизи через 3 месяца после лечения бактериального вагиноза

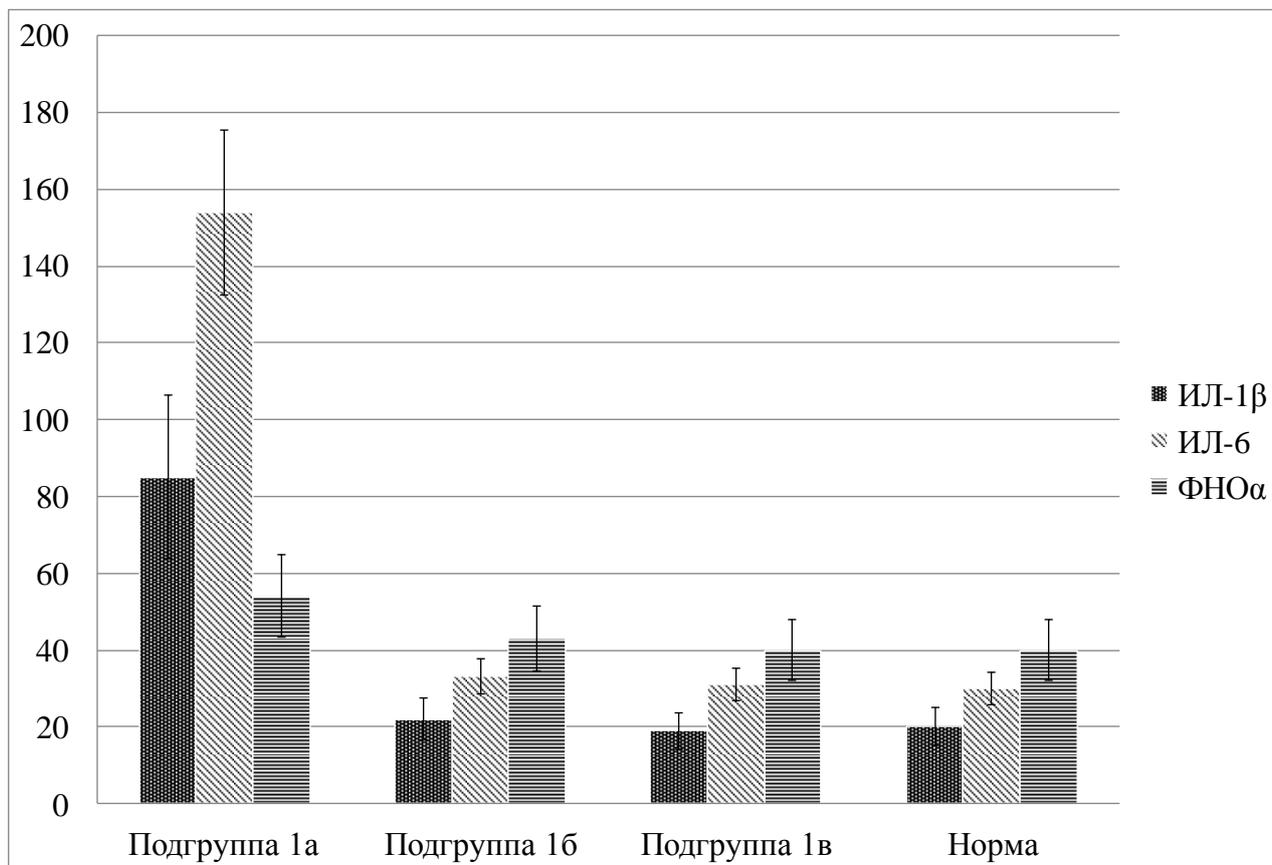


Рис. 26. Содержание иммуноглобулинов (мкг/мл) в цервикальной слизи через 3 месяца после лечения бактериального вагиноза

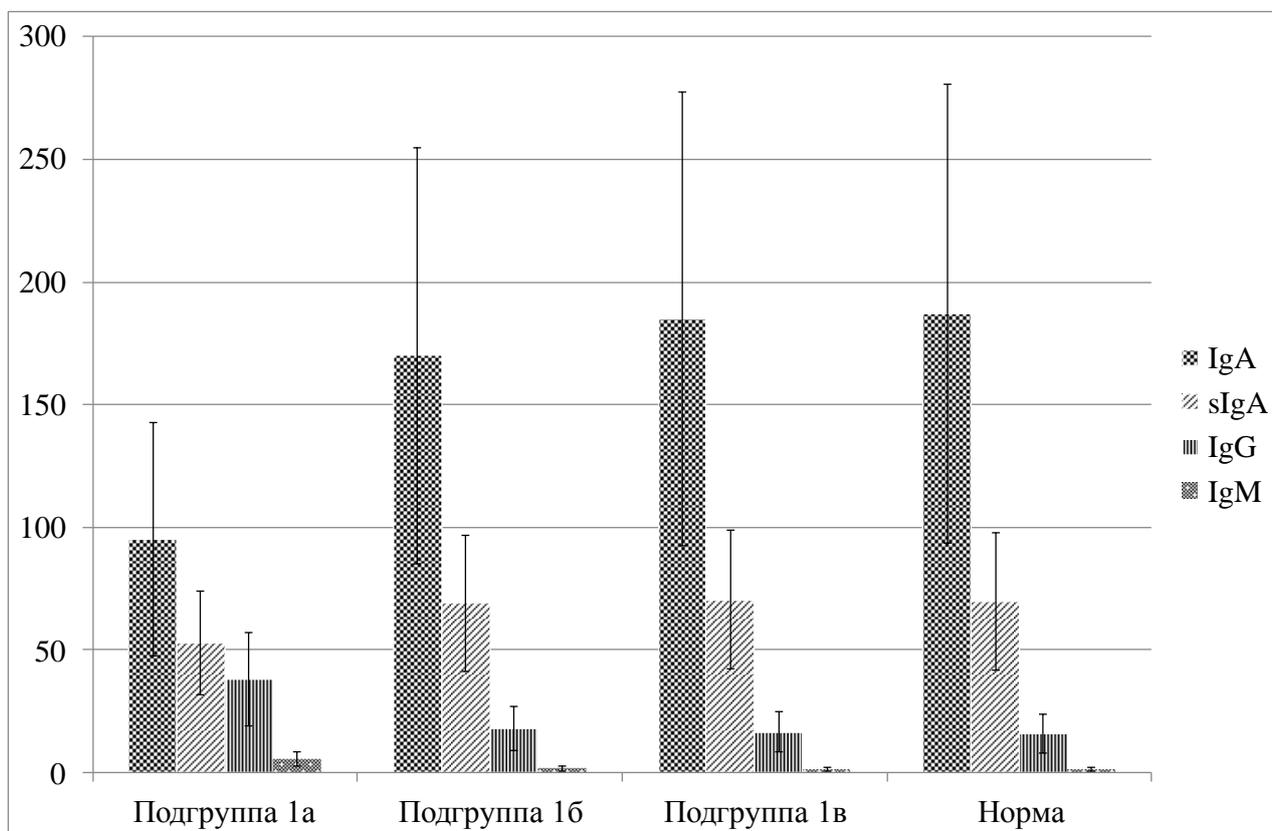


Рис. 27. Содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) в цервикальной слизи через 6 месяцев после лечения аногенитальных бородавок

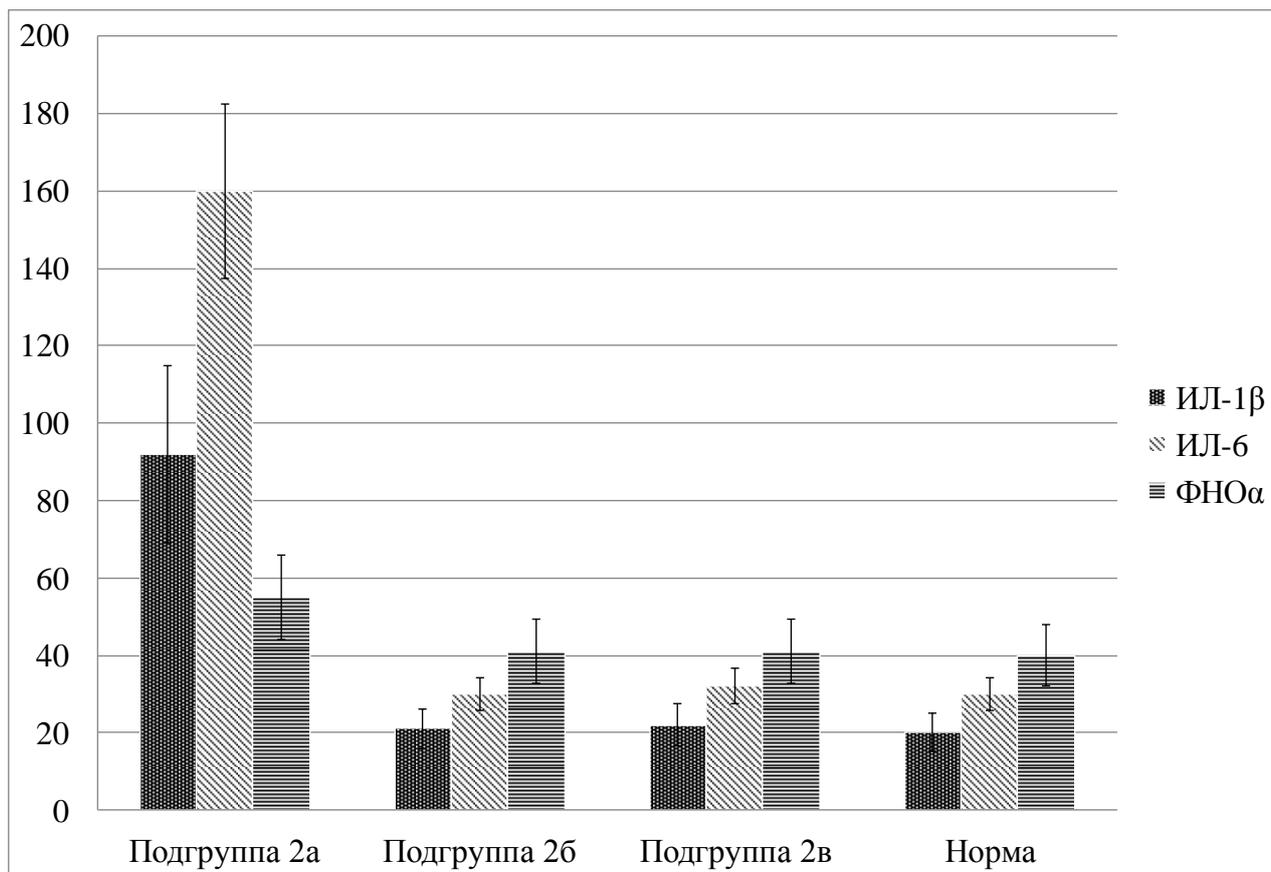


Рис. 28. Содержание иммуноглобулинов (мкг/мл) в цервикальной слизи через 6 месяцев после лечения аногенитальных бородавок

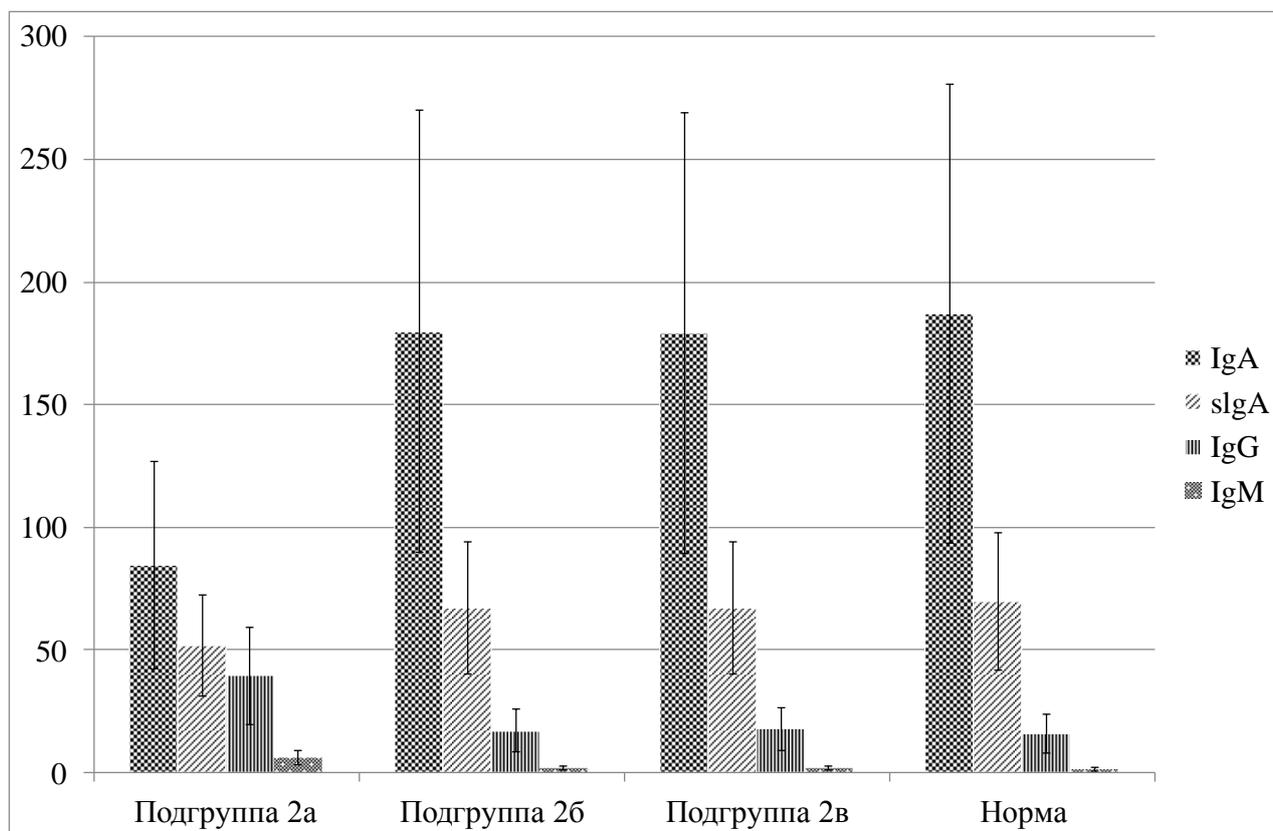


Рис. 29. Содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) в цервикальной слизи через 12 месяцев после лечения аногенитальных бородавок

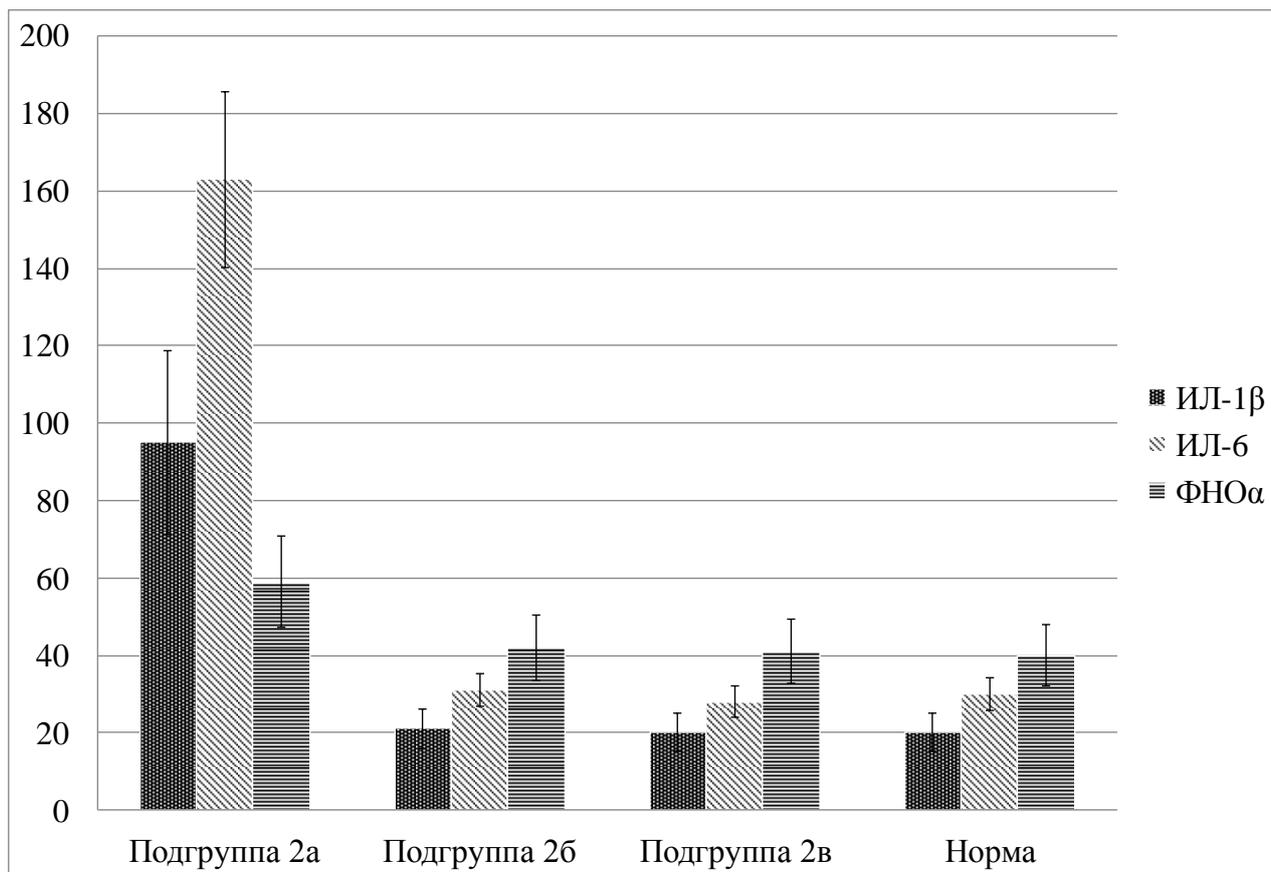


Рис. 30. Содержание иммуноглобулинов (мкг/мл) в цервикальной слизи через 12 месяцев после лечения аногенитальных бородавок

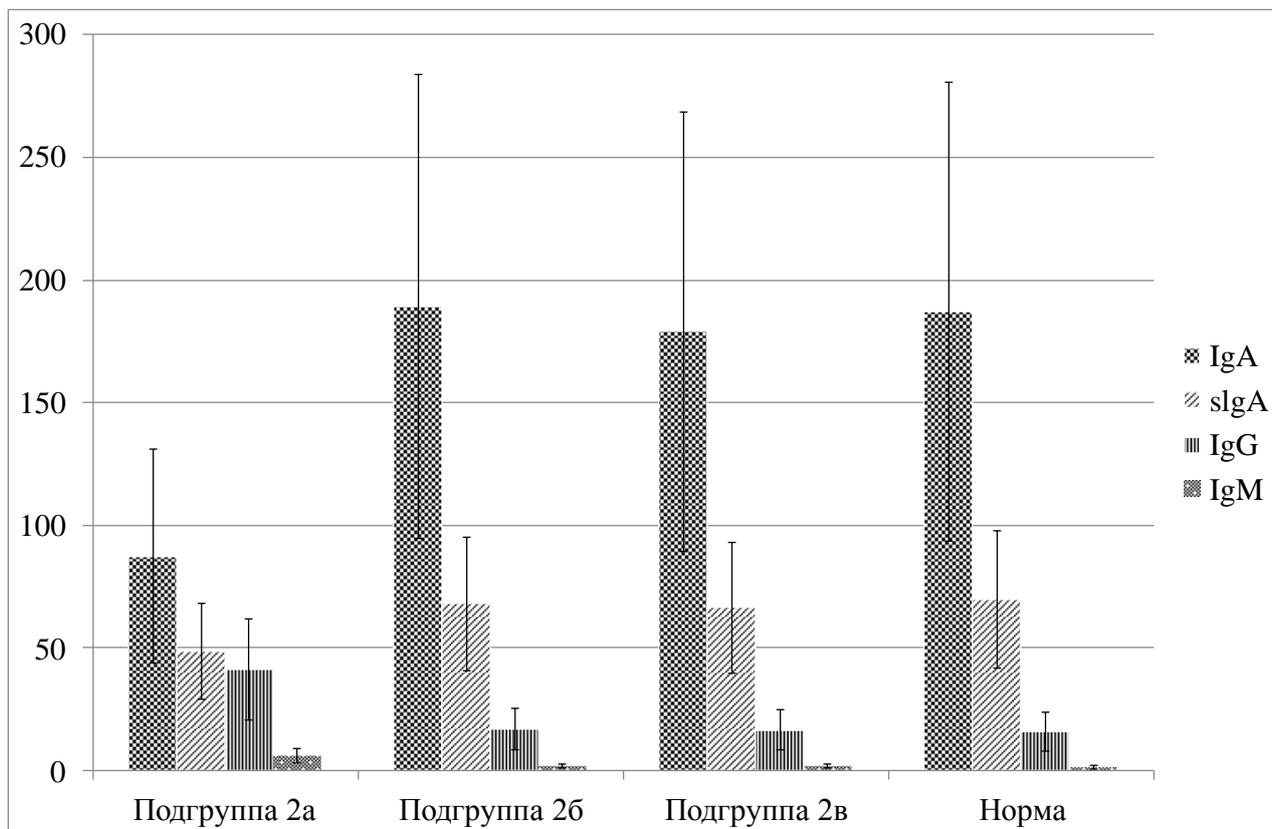


Рис. 31. Содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) в цервикальной слизи через 6 месяцев после лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта

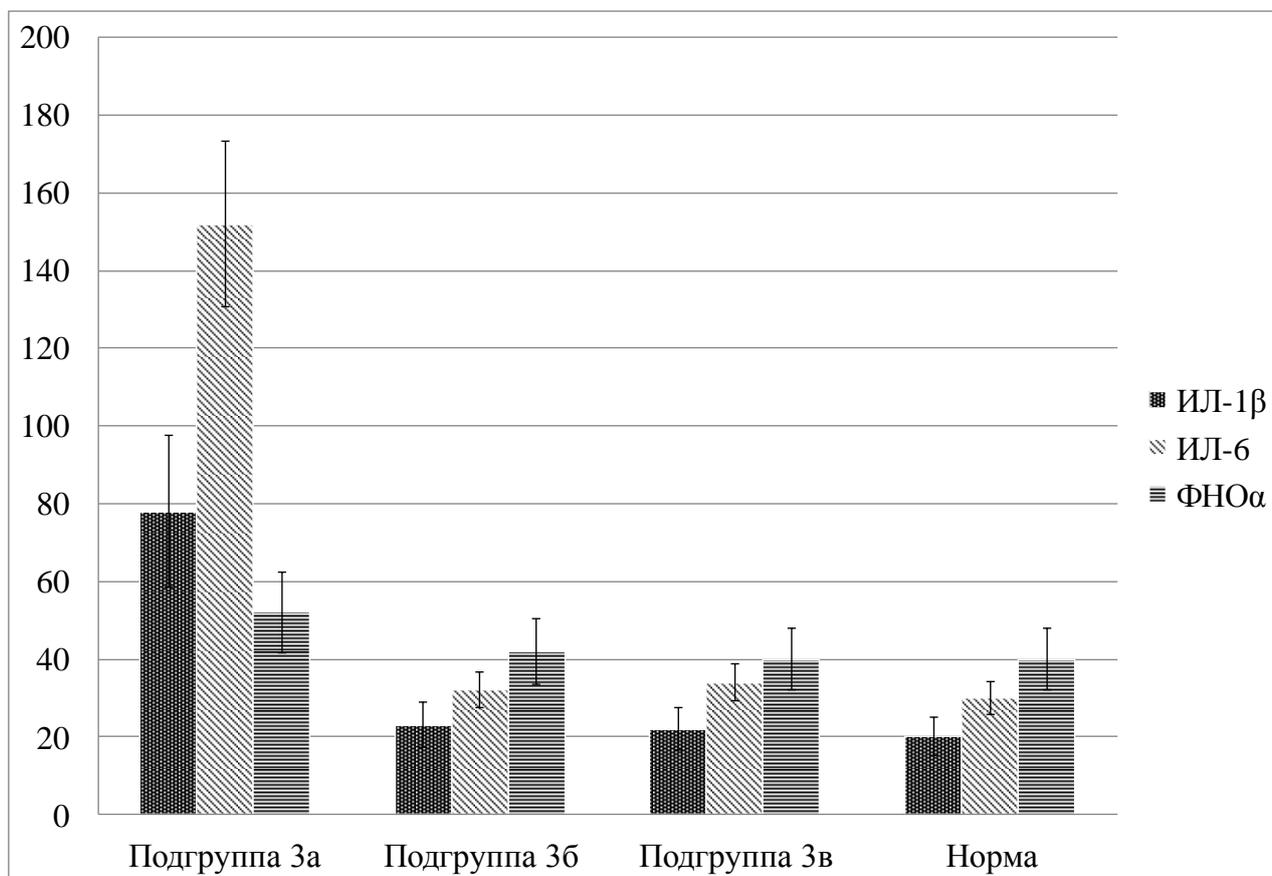
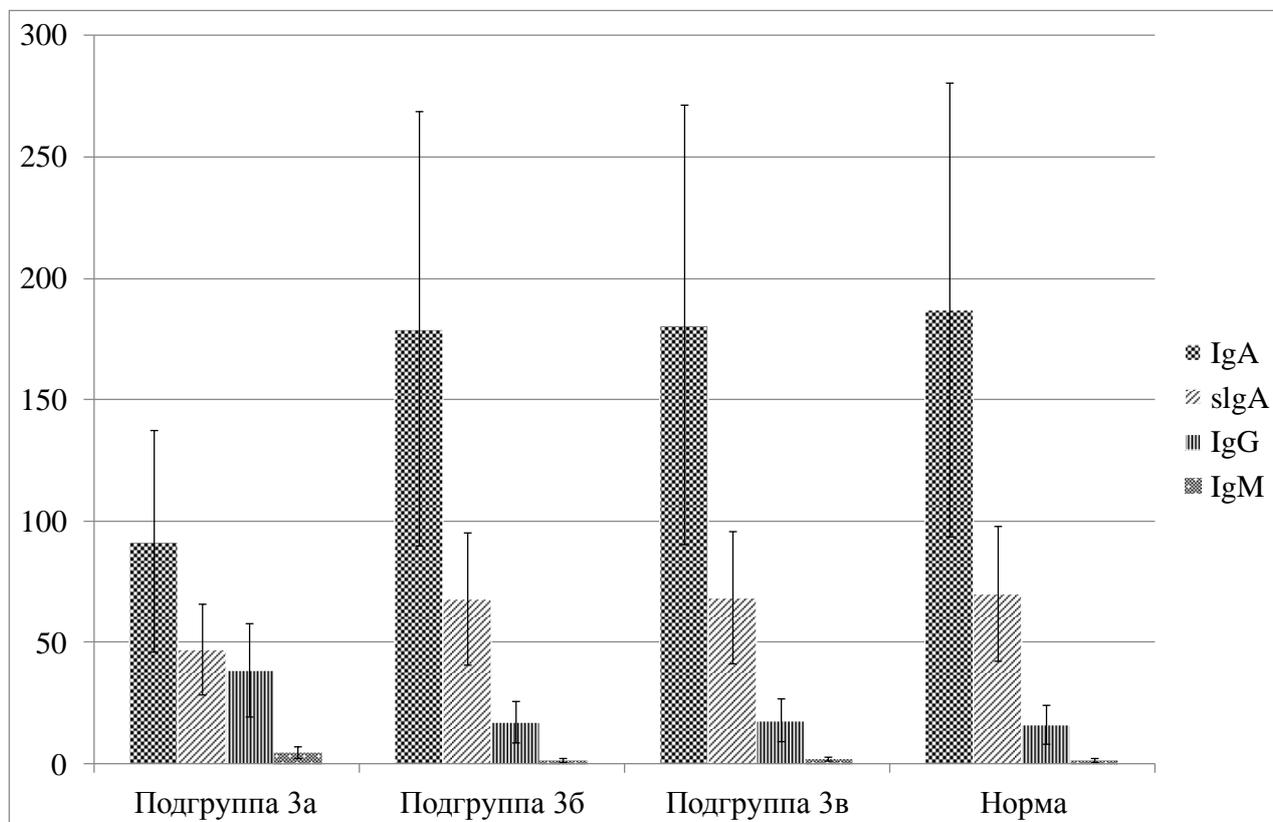


Рис. 32. Содержание иммуноглобулинов (мкг/мл) в цервикальной слизи через 6 месяцев после лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта



### 4.3 Оценка эффективности разработанных методов лечения

Эффективность методики лечения бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки, включающей реконструктивно-пластическую операцию, восстанавливающую иммунологическую компетентность шейки матки, с последующей традиционно применяемой терапией, выше, чем эффективность традиционно применяемой терапии бактериального вагиноза у пациенток с интактной шейкой матки и эффективность традиционно применяемой терапии бактериального вагиноза у женщин с рубцовой деформацией шейки матки, что подтверждено при анализе частоты клинико-лабораторных рецидивов в течение 1 года после окончания лечения. Традиционно применяемая консервативная терапия бактериального вагиноза у женщин с рубцовой деформацией шейки матки характеризуется более низкой эффективностью и более высокой частотой развития отдалённых рецидивов.

Оценка факторов риска развития рецидивов бактериального вагиноза в течение 1 года после окончания лечения показала, что у 23,3% пациенток с рубцовой деформацией шейки матки, у которых после выполнения реконструктивно-пластической операции с последующей терапией метронидазолом развились рецидивы, как и у 46,7% пациенток с интактной шейкой матки и рецидивами после аналогичного курса консервативной терапии, возобновление клинико-лабораторных проявлений бактериального вагиноза было обусловлено другими факторами: частой сменой половых партнёров, приёмом оральных контрацептивов, антибиотикотерапией, нарушением правил личной гигиены и сахарным диабетом – в то время как у 76,7% женщин с рубцовой деформацией шейки матки, получавших только традиционно применяемую консервативную терапию метронидазолом, рецидивы были обусловлены, в первую очередь, изменениями состояния местного иммунитета за счёт нарушения архитектоники цервикального канала, что подтверждено при оценке содержания иммуноглобулинов и цитокинов в

цервикальной слизи, выявившей выраженные изменения анализируемых показателей. Главным фактором специфической антимикробной защиты слизистой оболочки шейки матки является sIgA, синтезируемый плазматическими клетками интерстициальной ткани желез. Локальная иммуносупрессия, включающая снижение содержания sIgA, приводит к повышению адгезивности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к эпителиоцитам, что предопределяет взаимосвязь местного шеечного иммунитета и вагинального микробиоценоза. Результаты лечения наших пациенток доказывают, что бактериальный вагиноз, ассоциированный с дефицитом sIgA, излечивается реконструктивно-пластической операцией на шейке матки.

Сравнительный анализ показал сопоставимую эффективность разработанного метода лечения аногенитальных бородавок у больных с рубцовой деформацией шейки матки с применением реконструктивно-пластической операции, восстанавливающей местный иммунологический гомеостаз, и последующим традиционно применяемым лечением, и традиционно применяемого метода лечения заболевания у больных с нормальной архитектоникой цервикального канала, включающего лазерную деструкцию кондилом и иммуномодулирующую терапию в послеоперационном периоде. Данный результат подтверждён при оценке частоты рецидивов аногенитальных бородавок через 3 года после лечения. Лазерная деструкция аногенитальных бородавок с последующей терапией иммуномаксом характеризуется низкой эффективностью у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки ввиду более высокой ( $p < 0,05$ ) частоты рецидивирования.

Сопоставимой эффективностью характеризуется также разработанный метод лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки, включающий реконструктивно-пластическую операцию, выполняемую на фоне традиционно применяемой антибиотикотерапии, и традиционно применяемая терапия доксициклином у больных с нормальной анатомией шейки матки, что подтверждено результатами

клинико-микробиологического контроля излеченности. Традиционно применяемая консервативная антибиотикотерапия хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у больных с рубцовой деформацией шейки матки менее эффективна ( $p < 0,05$ ).

Патогенетическим обоснованием низкой эффективности традиционно применяемого лечения изучаемых ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки является выраженный локальный иммунный дисбаланс, что подтверждено при исследовании показателей местного иммунитета после лечения: хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке шейки матки проявлялся повышением содержания с цервикальной слизи ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , IgG и IgM и снижением содержания IgA и sIgA. Восстановление архитектоники цервикального канала путём реконструктивно-пластической операции, проводимое в комплексе с традиционно применяемым лечением, способствовало разрешению хронического воспалительного процесса с нормализацией содержания провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в слизистой пробке. Аналогичной динамикой показателей местного иммунитета характеризовалось традиционно применяемое лечение аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у больных с интактной шейкой матки. Уровни иммуноглобулинов и цитокинов в цервикальной слизи больных бактериальным вагинозом с нормальной анатомией шейки матки соответствовали норме как до, так и после лечения, что объясняется отсутствием эндоцервицита у данной категории пациенток.

## ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ФЕРТИЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНДОЦЕРВИКСА

### 5.1 Физико-биологические свойства слизистой пробки у пациенток-реконвалесцентов

Цервикальный канал играет важнейшую роль в реализации репродуктивной функции, поэтому патология шейки матки может служить кофактором нарушения фертильности. Нами доказано, что течение бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки сопровождается выраженными отклонениями от нормы показателей местного иммунитета: повышением содержания в цервикальной слизи ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , IgG и IgM и снижением содержания IgA и sIgA. Данные изменения могут являться фактором, оказывающим непосредственное влияние на показатели фертильности. Так, многочисленные литературные данные свидетельствуют о роли цитокинов в процессе имплантации [188]; уменьшение выработки sIgA способствует изменению качества шеечной слизи, что может сказываться на подвижности сперматозоидов [138].

В норме клетки, продуцирующие цервикальную слизь, имеют базально расположенное ядро и высокую цитоплазму, заполненную муцинозными каплями, окрашивающимися альцианом голубым вследствие содержания кислых мукополисахаридов. Качественные и количественные характеристики шеечной слизи подвергаются циклическим изменениям соответственно фазам менструального цикла: в фолликулярную фазу эндоцервикальная секреция становится обильной, водянистой, щелочной, что облегчает проникновение сперматозоидов, в течение лютеиновой фазы секрет становится скудным, густым, кислым, в нём появляются лейкоциты, что предотвращает проникновение сперматозоидов в полость матки. Цервикальная слизь представляет собой вязкоэластичный полужидкий гель, состоящий из гетерогенной сети мицелл гликопротеинов, ответственных за кристаллизацию слизи. Под действием эстрогенов мицеллы располагаются параллельно друг

другу, образуя таким образом систему канальцев, необходимую для пенетрации сперматозоидами. Во время прогестероновой стимуляции система канальцев заменяется плотной сетью, состоящей из мицелярных мостиков, препятствующих спермальной пенетрации [125].

Для оценки восстановления репродуктивной функции после излечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки нами были изучены физико-биологические свойства цервикальной слизи у пациенток-реконвалесцентов в подгруппах 1б, 2б и 3б. У всех женщин определяли цервикальное число (шеечный индекс) симптомов на основании исследования феномена «папоротника», симптомов «зрачка» и натяжения слизи, определения количества слизи. Для исследования цервикальной слизи забиралась при помощи спиретте на 14-16-й день менструального цикла. Свойства цервикальной слизи оценивали по системе Inser. Максимальная оценка каждого теста составляет 3 балла, минимальная – 0 баллов.

По результатам измерения базальной температуры установлено, что у всех обследованных женщин наблюдался двухфазный менструальный цикл. У 2 из 23, 8 из 34 и 9 из 30 пациенток-реконвалесцентов подгрупп 1б, 2б и 3б соответственно слизистая пробка характеризовалась изменёнными физико-биологическими свойствами (таблица 17). Эти пациентки составили основную группу. 21, 26 и 21 женщина подгрупп 1б, 2б и 3б соответственно с нормальными показателями слизи были включены в контрольную группу.

Таблица 17

Физико-биологические свойства цервикальной слизи пациенток-реконвалесцентов (ME ± SD)

Группа	Объём цервикальной слизи, мл	Симптом «зрачка», баллы	Симптом «папоротника», баллы	Натяжение слизи, см	Шеечный индекс, баллы
Основная (n=19)	2,5±0,4	1,3±0,05	1,6±0,2	0,9±0,15	7,4±0,5
Контрольная (n=68)	2,6±0,5	2,5±0,3	2,5±0,4	2,7±0,01	10,2±1,3
<i>p</i>	0,1184	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

*p* - значимость U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни

Как видно из таблицы 17, по таким показателям, как симптом «зрачка», симптом «папоротника», натяжение слизи и шейечный индекс цервикальная слизь 19 пациенток основной группы статистически отличались от контрольной.

Тест пенетрации сперматозоидов в цервикальную слизь (in vitro) оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [91]. Показатель теста пенетрации сперматозоидов в основной группе достоверно отличался от контрольной (таблица 18).

Таблица 18

Показатели теста пенетрации сперматозоидов у пациенток-реконвалесцентов

Группа	Пенетрация сперматозоидов in vitro, баллы
Основная (n=19)	0,96±0,5
Контрольная (n=68)	2,9±0,8
<i>p</i>	<0,0001

*p* - значимость U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни

Таким образом, у 8,7%, 23,5% и 30% пациенток-реконвалесцентов после лечения соответственно бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки слизистая пробка характеризовалась изменёнными физико-биологическими свойствами и изменённым тестом пенетрации сперматозоидов.

## 5.2 Ультраструктурные особенности эпителия эндоцервикса у пациенток с нарушенными фертильными свойствами цервикальной слизи

Для морфологического исследования на светооптическом и ультраструктурном уровнях 19 пациенткам основной группы с нарушением физико-биологических свойств цервикальной слизи и теста пенетрации сперматозоидов была произведена ножевая биопсия шейки матки.

При морфологическом исследовании биоптатов тканей шейки матки наблюдалось 2 основных варианта изменений (таблица 19).

Таблица 19

Морфологические изменения эпителия эндоцервикса у пациенток-реконвалесцентов с нарушением фертильных свойств шеечной слизи после лечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки

Подгруппы	Количество наблюдений	
	1. Признаки очагового эндоцервицита	2. Атрофические изменения эпителия
1б (n = 2)	1	1
2б (n = 8)	2	6
3б (n = 9)	5	4
Общее количество наблюдений (n = 19)	8	11

Из данных, представленных в таблице 19, следует, что первый вариант морфологических изменений наблюдался у 1 из 2, 2 из 8 и 5 из 9 пациенток-реконвалесцентов с нарушением физико-биологических свойств цервикальной слизи после лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов шейки матки этих женщин в соединительнотканной строме, представленной коллагеновыми волокнами, фибробластами, гистиоцитами и лимфоцитами, сохранялись

дистрофия, отёк и ярко выраженная воспалительная инфильтрация, представленная, в основном, лимфоцитами, плазматическими клетками, иногда встречались тучные клетки (рис. 33, 34, 35). Отмечались единичные очаги кровоизлияний (рис. 36).

В эпителии наблюдались участки метаплазии резервных клеток в многослойный плоский эпителий, чередующиеся с участками цилиндрического эпителия. Межклеточные контакты были резко расширены с образованием полостей, часто заполненных отежной хлопьевидной массой и клеточным детритом. Базальная мембрана эпителия также претерпевала значительные изменения: она была набухшей, извитой, местами истонченной, расплывчатой, теряла свою типичную двухконтурность (рис. 37, 38, 39).

В цитоплазме мерцательных клеток цилиндрического эпителия на фоне вакуольной дистрофии имелись митохондрии с набухшим матриксом, единичные миелиновые фигуры и жировые включения (рис. 40). На свободной поверхности этих клеток отмечались отежные и хаотично направленные реснички (рис. 41).

В цитоплазме большинства цилиндрических клеток, секретирующих слизь, единичные митохондрии также были нечеткими, набухшими с деструкцией крист, вакуоли были с нечеткими и размытыми границами (рис. 42).

Базальная мембрана между эпителием и подлежащей соединительнотканной стромой была извита, местами утолщена.

Таким образом, в биоптатах шейки матки 8 пациенток на ультраструктурном уровне наблюдались воспалительные явления в субэпителиальном слое, приводящие к изменениям в эпителии и субэпителиальном слое эндоцервикса. Эти изменения могли быть обусловлены нарушенным на фоне ранее перенесённых ИППП, нарушений микробиоценоза влагалища и неспецифического цервицита локальным иммунитетом. Ультраструктурные изменения коррелировали с нарушением физико-биологических свойств цервикальной слизи и могли лежать в основе формирования шеечного фактора бесплодия.

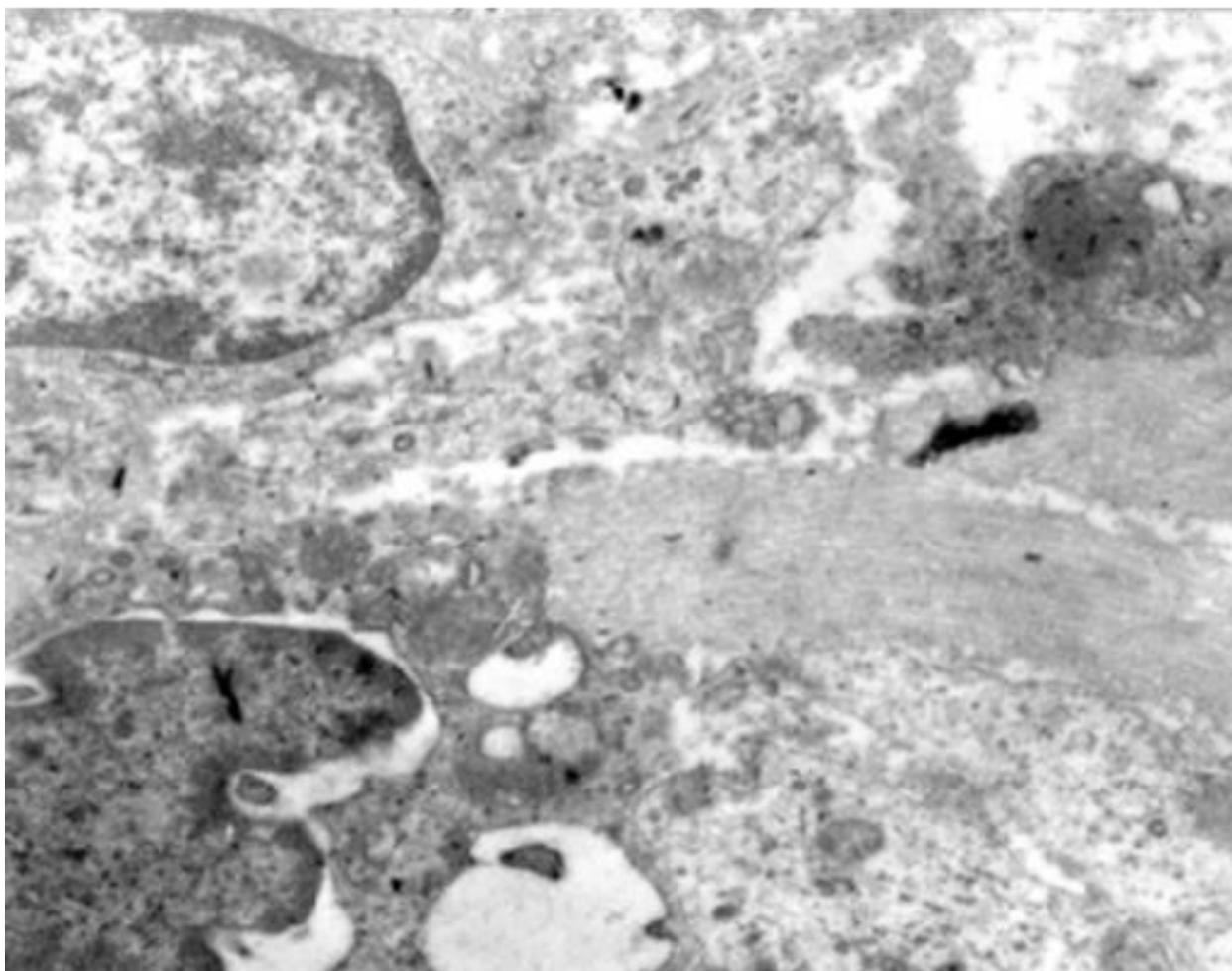


Рис. 33. Субэпителиальный слой. Коллагеновые волокна и фрагменты фибробластов в состоянии дистрофии, отека. Электронограмма.  $\times 20\ 000$

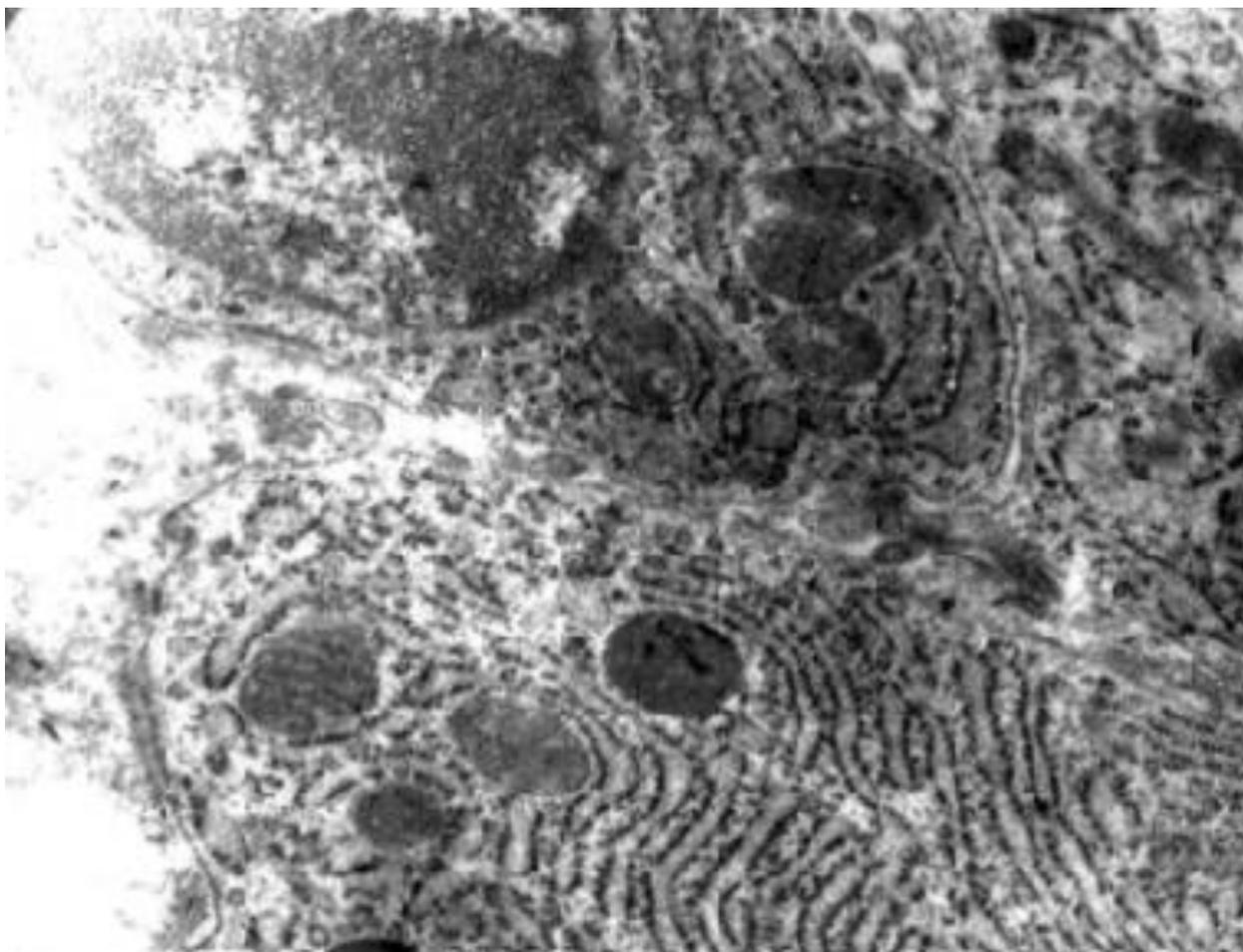


Рис. 34. Фрагменты плазматических клеток в воспалительном инфильтрате.

Электроннограмма.  $\times 20\ 000$

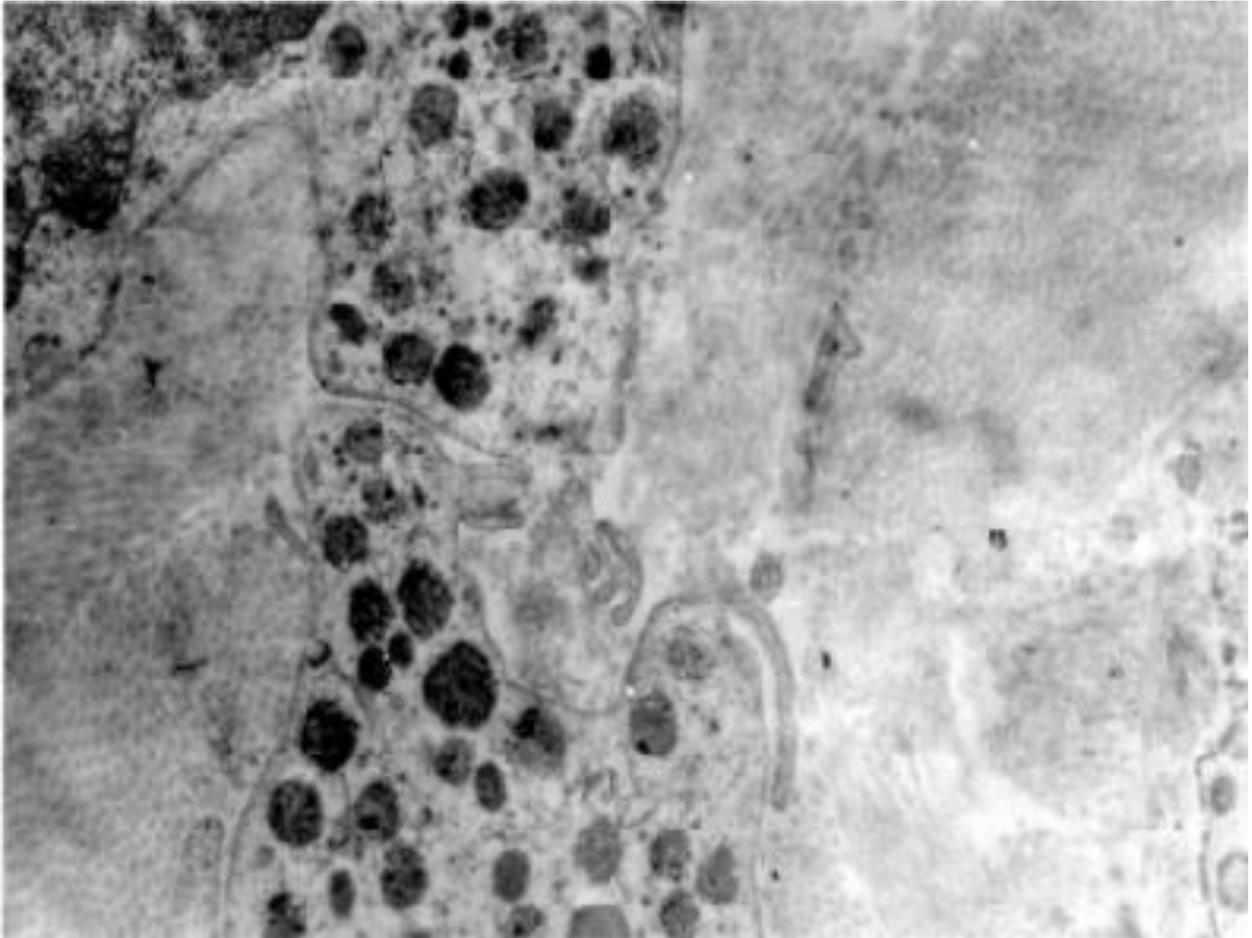


Рис. 35. Субэпителиальный слой участка очагового эндоцервицита.

Среди коллагеновых волокон – фрагменты тучных клеток.

Электроннограмма.  $\times 10\ 000$

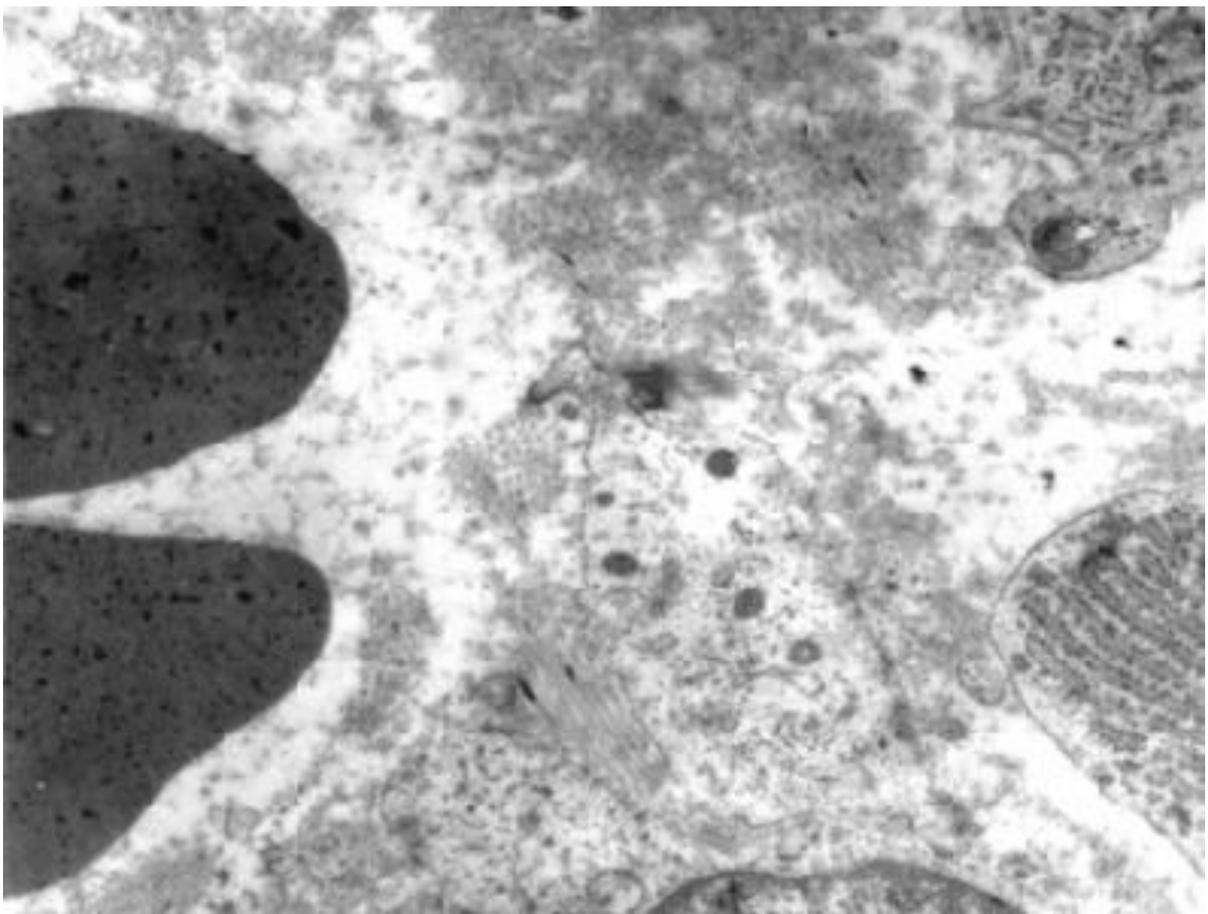
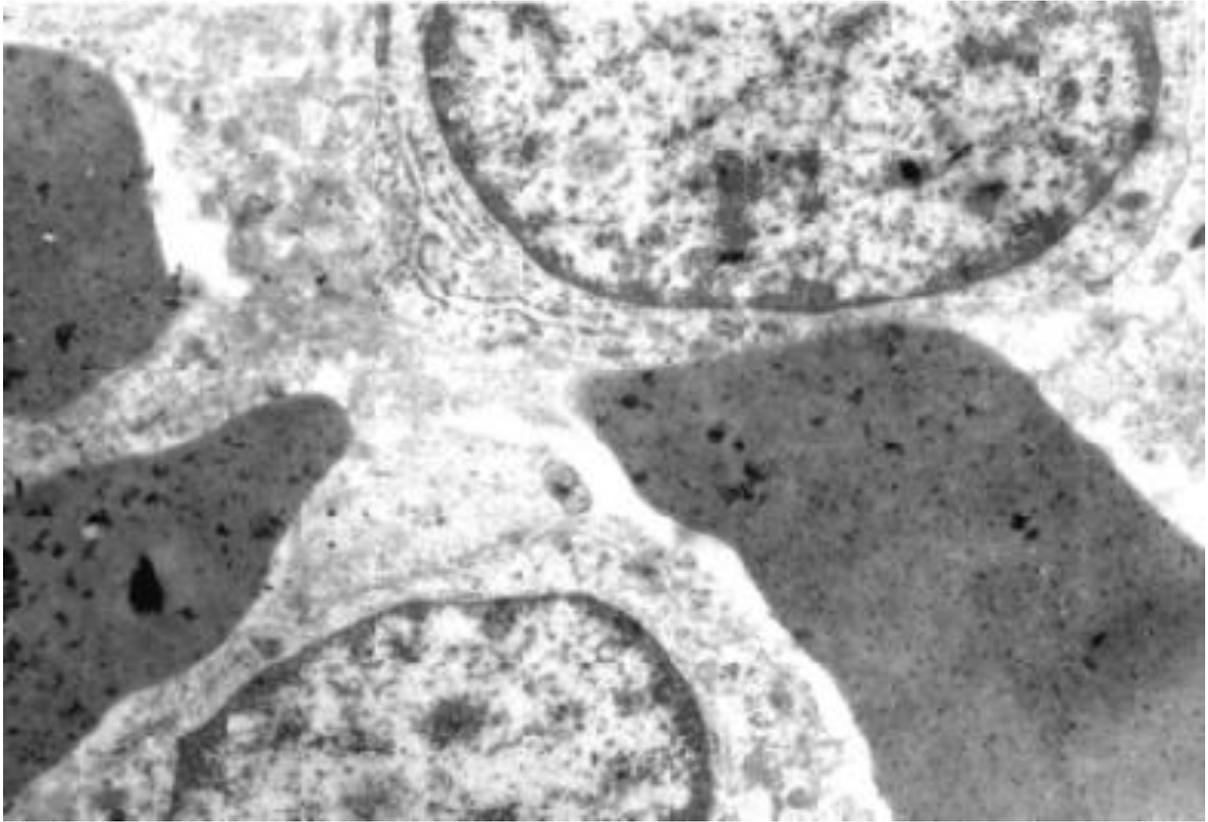


Рис. 36. Субэпителиальный слой биоптатов.  
Отёк, фрагменты эритроцитов, лимфоцитов и плазматических клеток.  
Электроннограмма.  $\times 20\ 000$

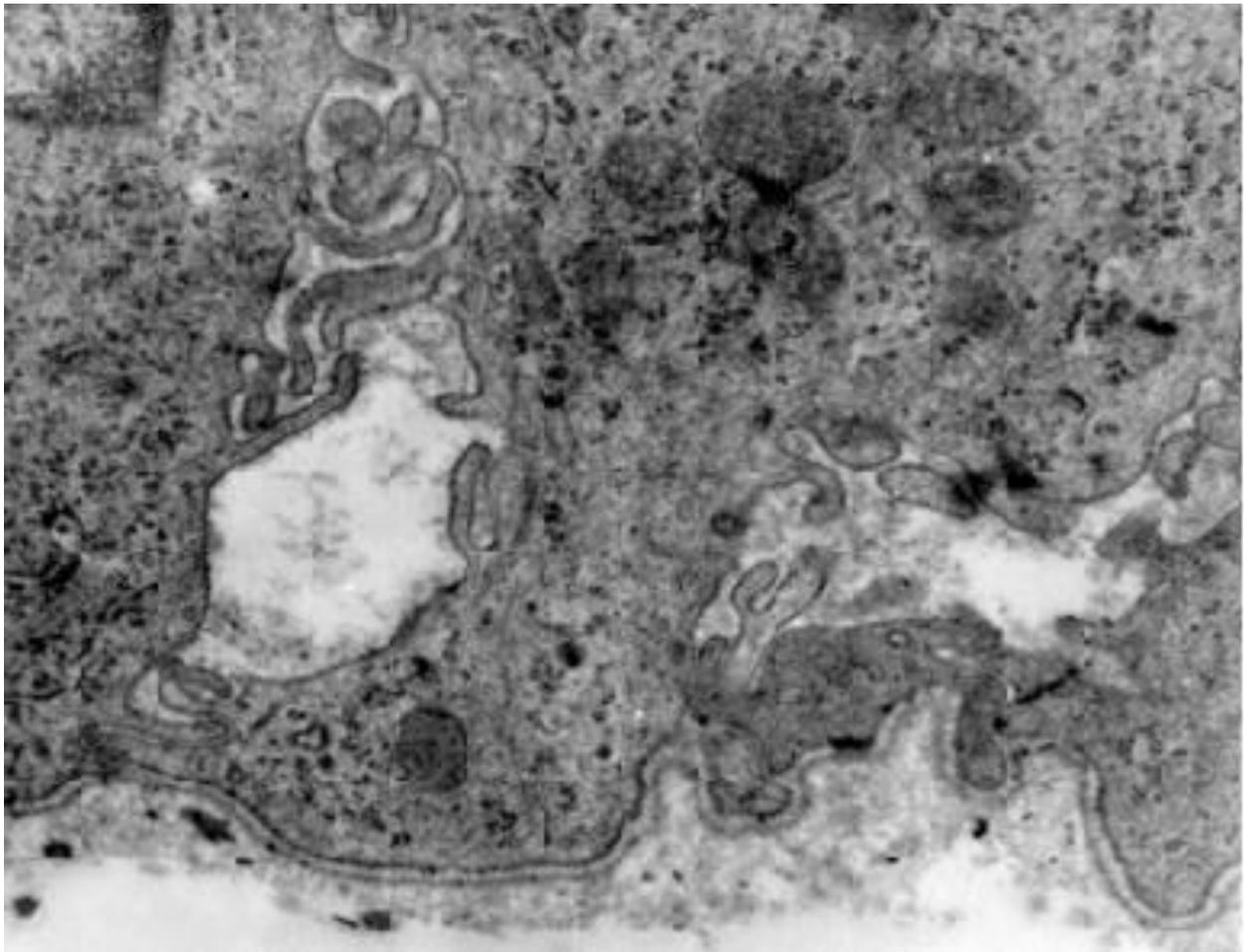


Рис. 37. На отечной извитой базальной мембране видны фрагменты уплощенных клеток, расширенные межклеточные контакты и отёк в субэпителиальном слое. Электронограмма.  $\times 7\ 000$

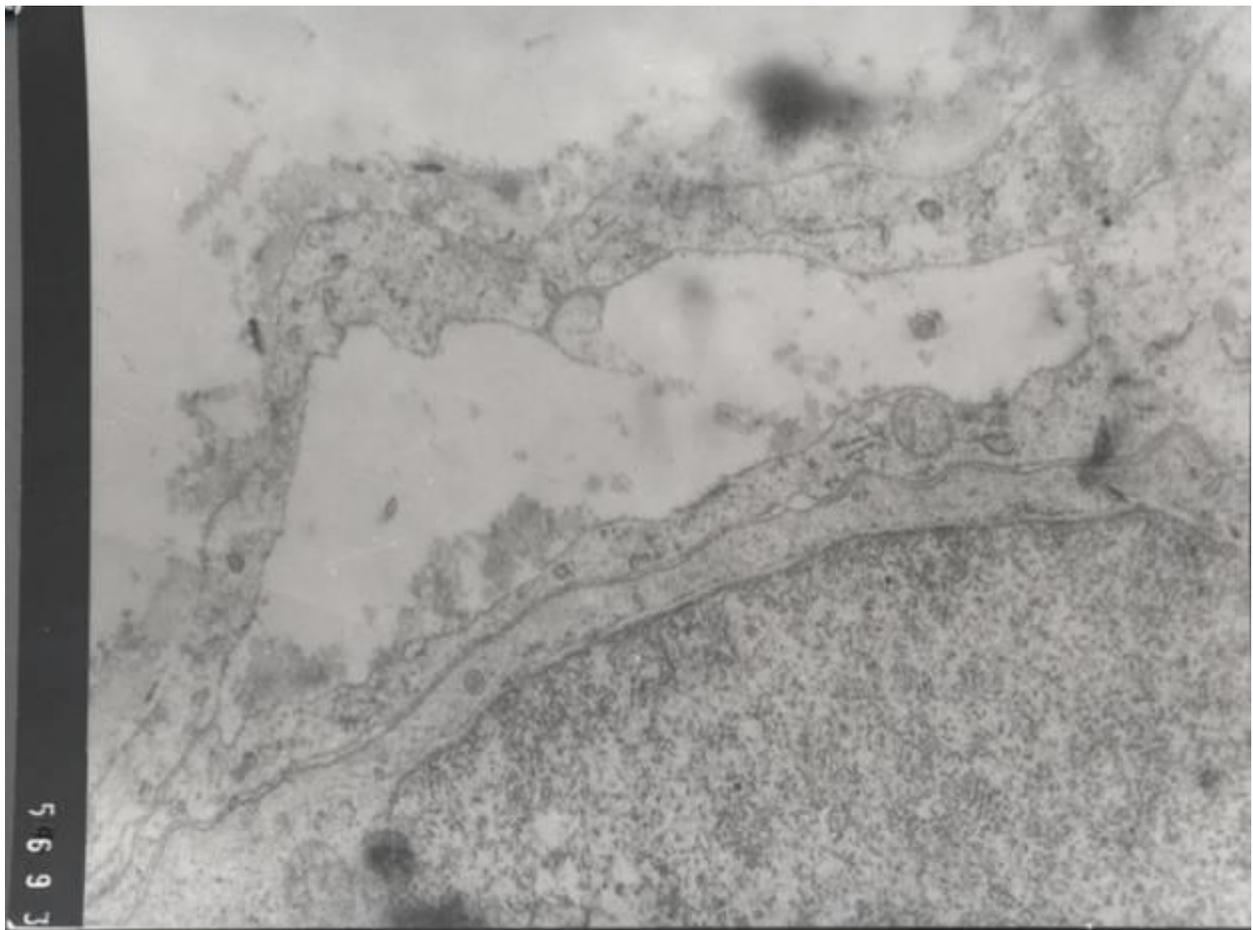


Рис. 38. Состояние субэпителиального слоя очагового эндоцервицита.  
Межклеточные контакты расширены, содержат хлопьевидную массу.

Базальная мембрана местами утолщена, нечеткая.

Электроннограмма.  $\times 20\ 000$

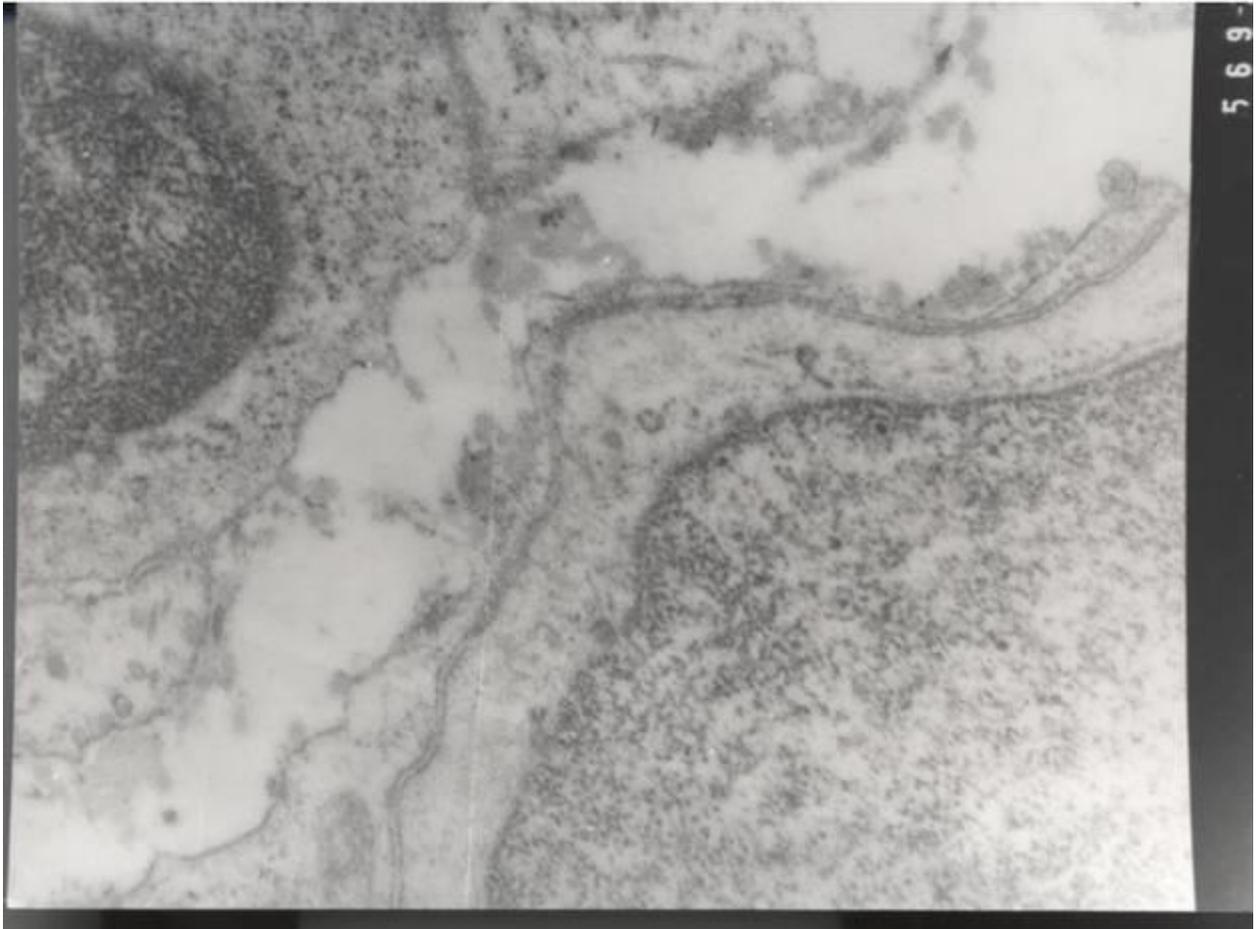


Рис. 39. Участок очагового эндоцервицита. Фрагменты резервных клеток. Базальная мембрана истончена, местами нечеткая, «размытая». В расширенных межклеточных промежутках – хлопьевидная отечная жидкость.

Электроннограмма.  $\times 25\ 000$

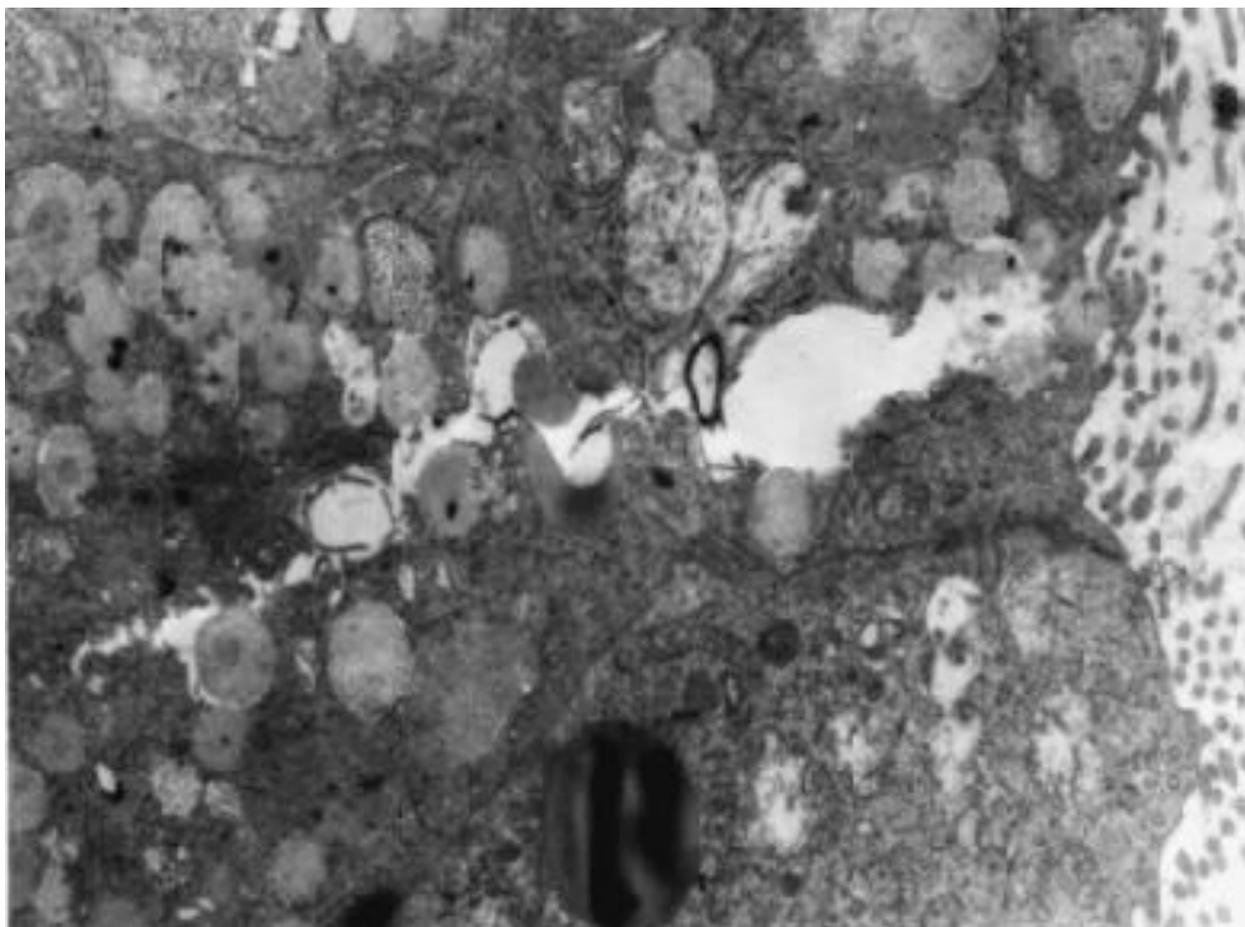


Рис. 40. Фрагменты секретирующих клеток цервикального эпителия в состоянии вакуольной дистрофии. Митохондрии с деструкцией крист. Миелиновая фигура и капля жира. Электронограмма.  $\times 10\ 000$

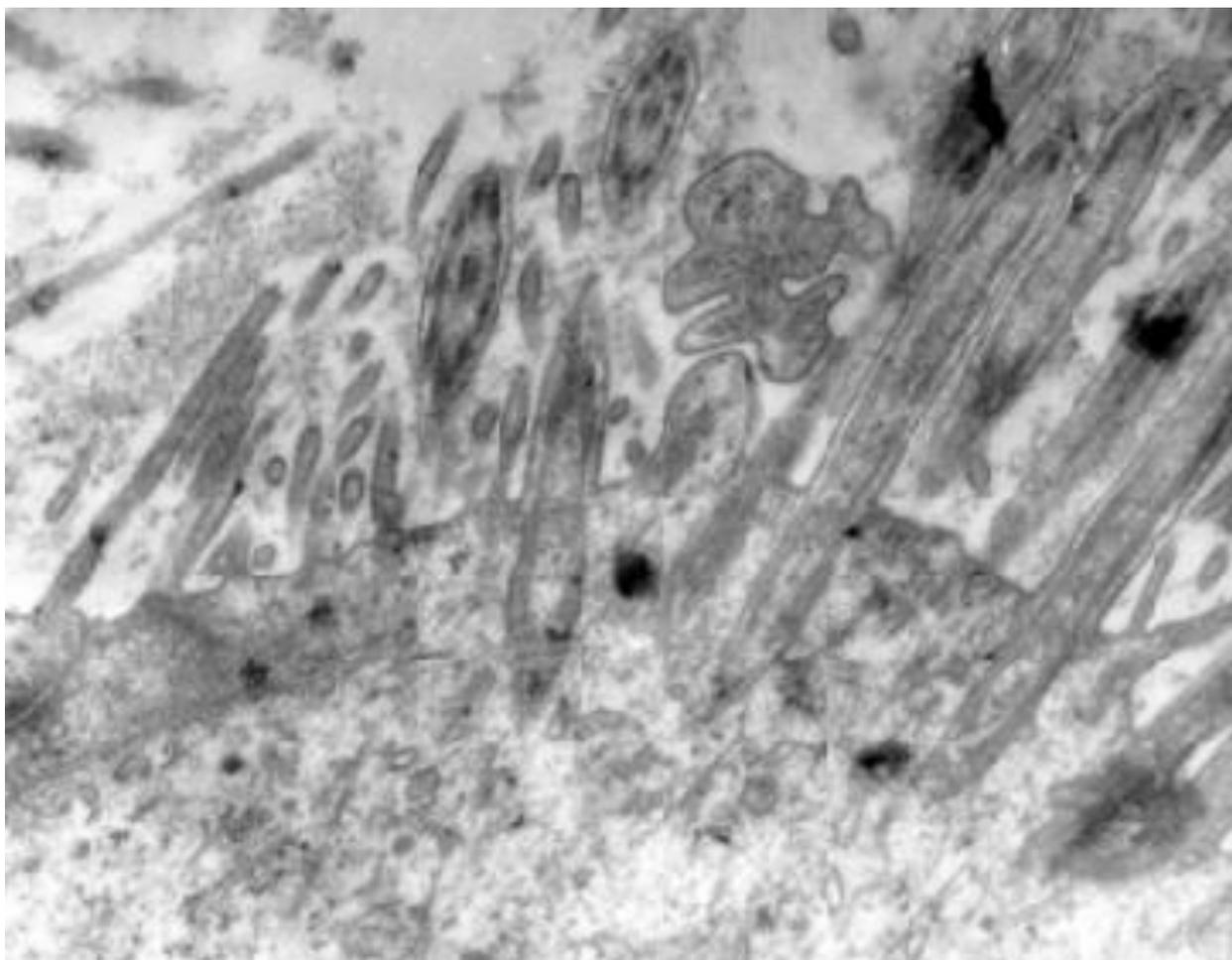


Рис. 41. Отек цитоплазмы, отечные и хаотично направленные реснички.

Электроннограмма.  $\times 25\ 000$

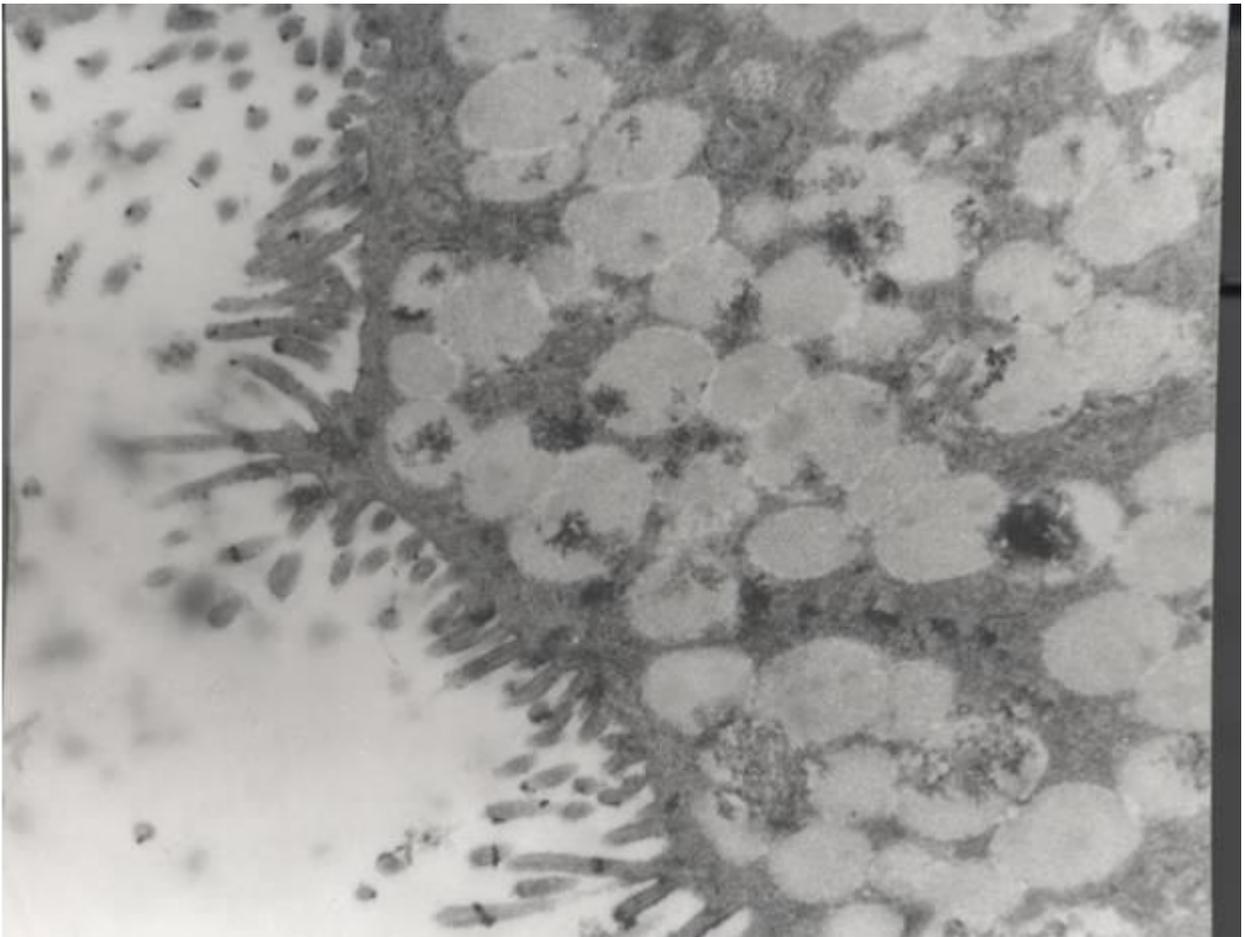


Рис. 42. Единичные набухшие митохондрии с деструкцией крист, вакуоли с нечеткими и размытыми границами. Электронограмма.  $\times 20\ 000$

Второй вариант изменений наблюдался соответственно у 1 из 2, 6 из 8 и 4 из 9 пациенток с нарушением физико-биологических свойств цервикальной слизи после излечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки. В субэпителиальном слое биоптатов шейки матки этих женщин на ультраструктурном уровне отмечался лишь незначительный очаговый отёк и слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 43). Для биоптатов пациенток с данным вариантом морфологических изменений были характерны склеротические изменения: наблюдалось большое количество фибробластов разной степени зрелости и поля набухших и хаотично направленных коллагеновых волокон, среди которых имелись единичные лимфоциты и гистиоциты. В большинстве биоптатов гладкомышечные волокна были «замурованы» среди коллагеновых волокон, в некоторых из которых ядра были причудливой формы и встречались жировые включения (рис. 44, 45).

В цилиндрическом эпителии, секретирующем слизь, наблюдались выраженные дистрофические изменения: цитоплазма, бедная органеллами, содержала мало филаментозных структур и светлых вакуолей, связанных с секрецией слизи, которые в большинстве были пусты (рис. 46), большинство мерцательных клеток были в состоянии вакуольной дистрофии, базальная мембрана была извитой, местами истонченной или, напротив, утолщенной и отечной.

Наблюдаемые на ультраструктурном уровне у 11 пациенток выраженные склеротические изменения в субэпителиальном слое, вероятно, являются следствием поствоспалительных явлений и взаимосвязаны с нарушениями фертильных свойств слизистой пробки.

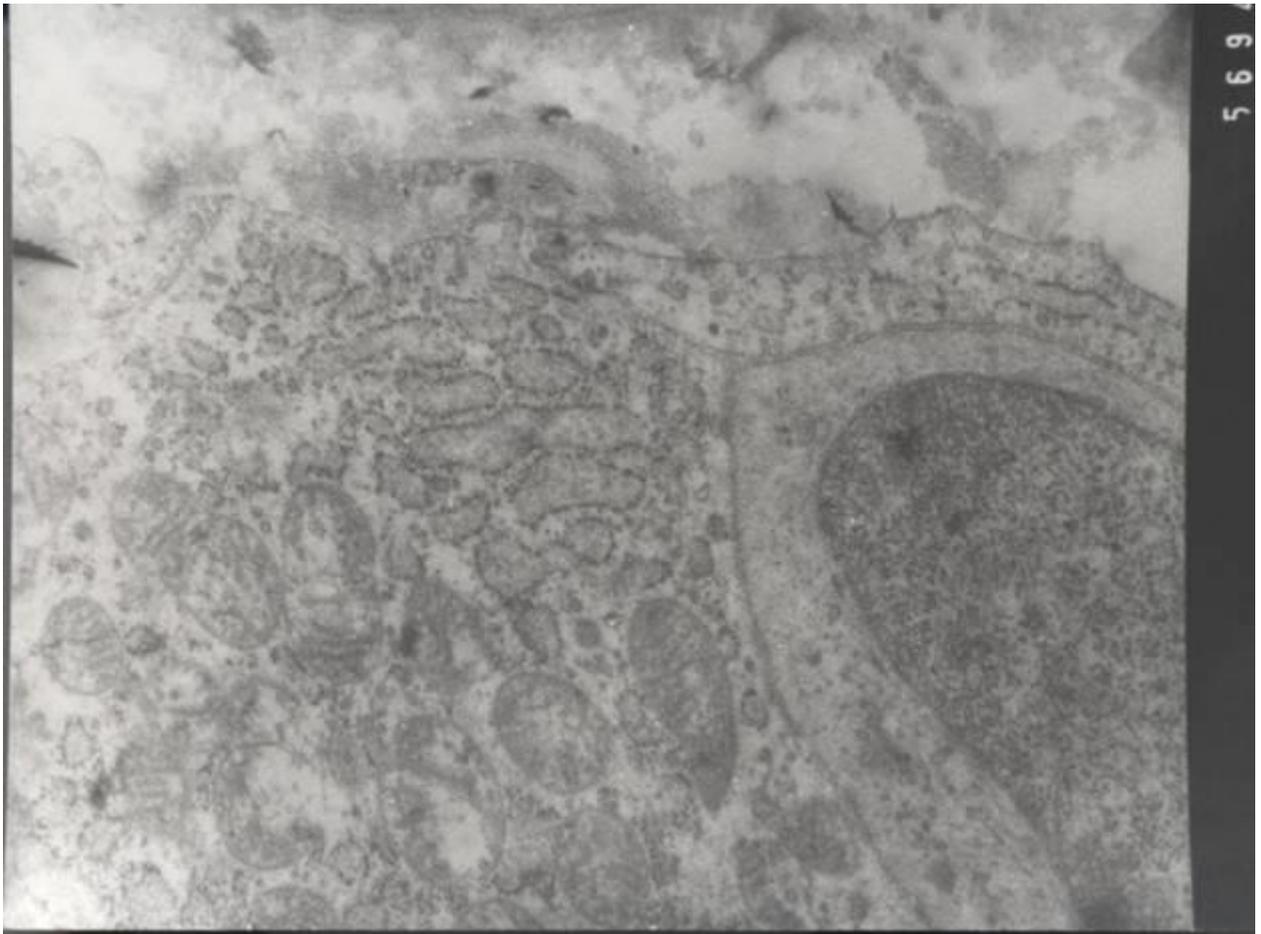


Рис. 43. Фрагменты фибробласта и лимфоцита в воспалительном инфильтрате субэпителиального слоя. Электронограмма.  $\times 10\ 000$

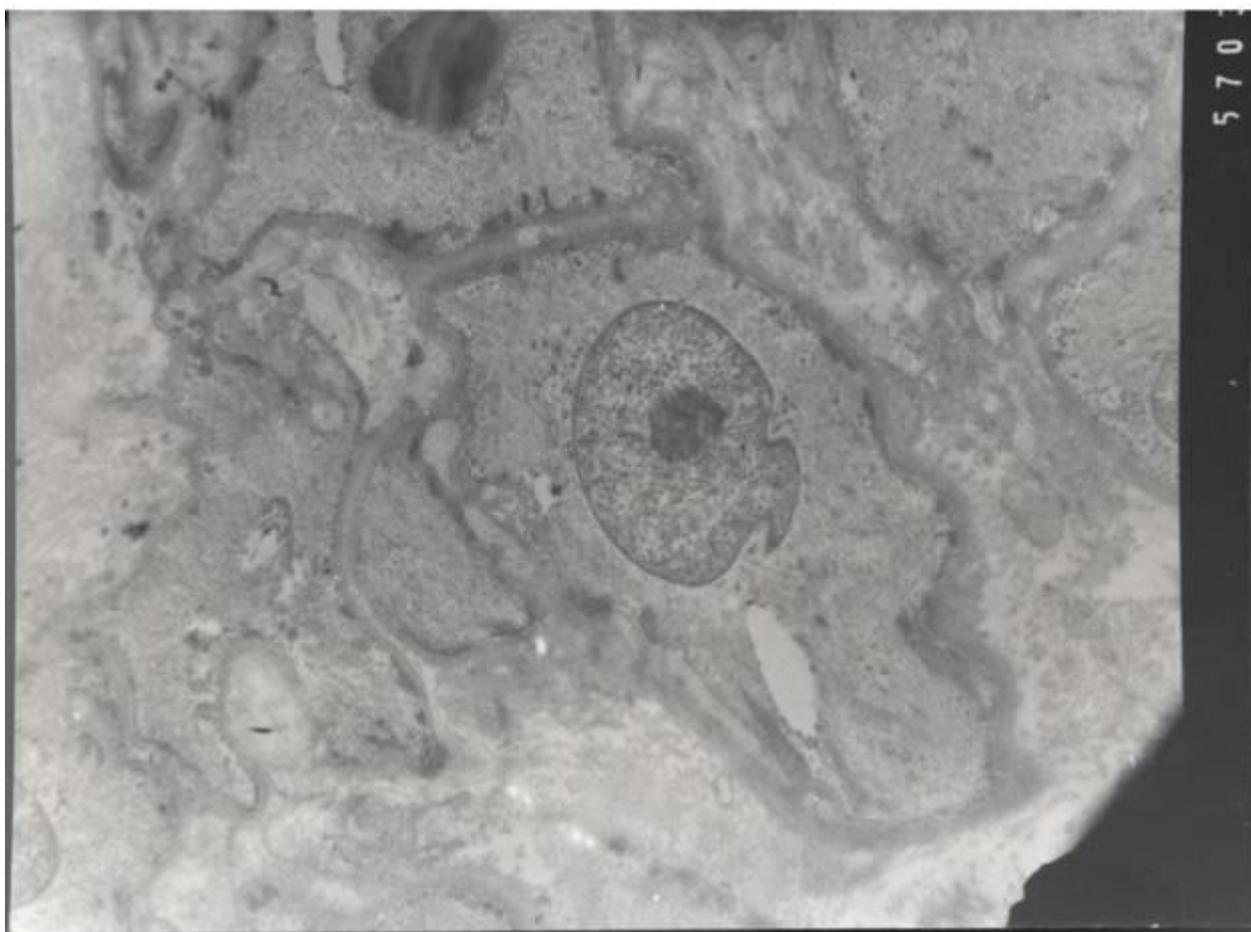


Рис. 44. Субэпителиальный слой участка атрофии. Гладкомышечные клетки «замурованы» обширными полями коллагеновых волокон. Видна капля жира.

Электроннограмма.  $\times 7\ 000$

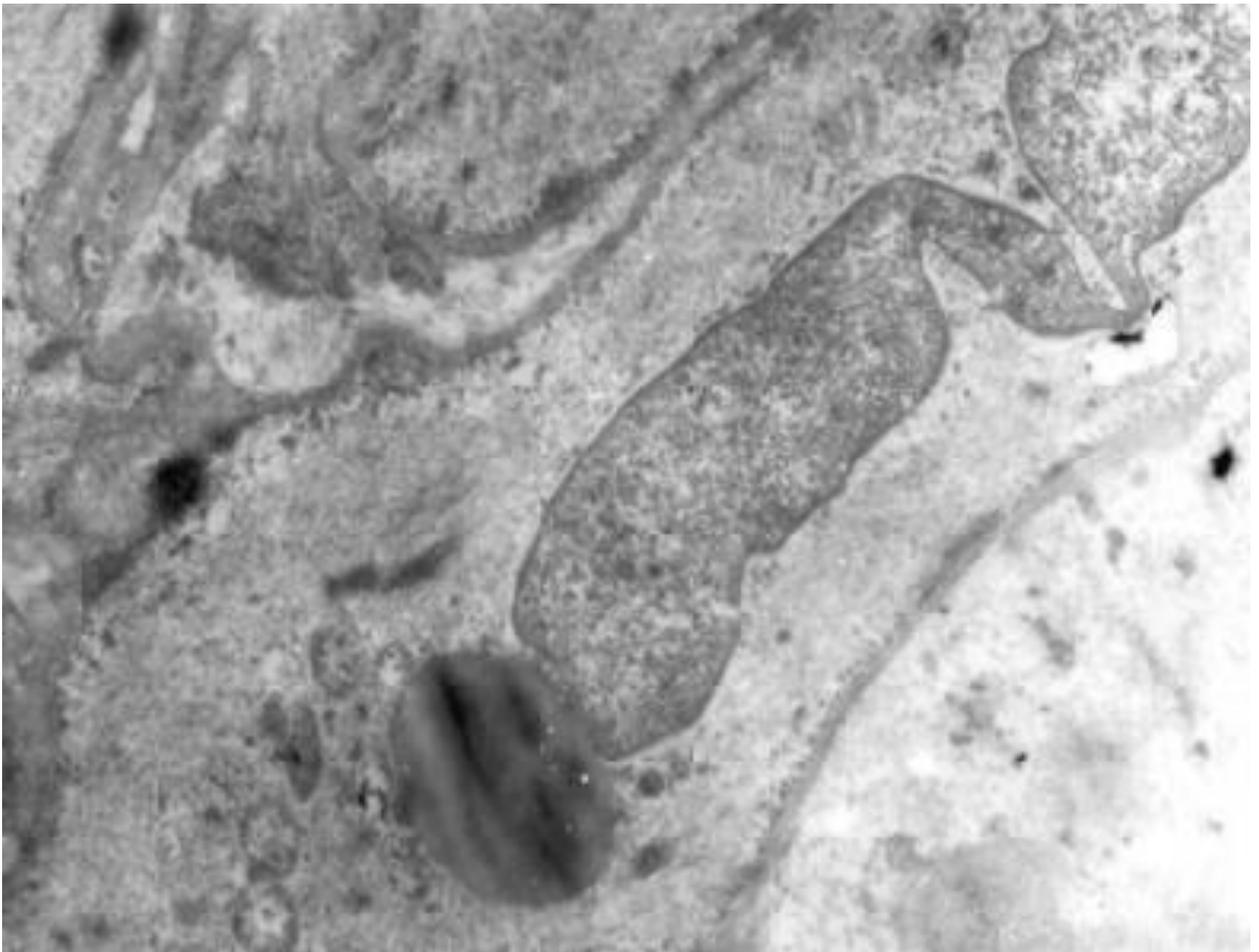


Рис. 45. Отек субэпителиального слоя.

В цитоплазме гладкомышечной клетки видна жировая капля.

Электроннограмма.  $\times 7\ 000$

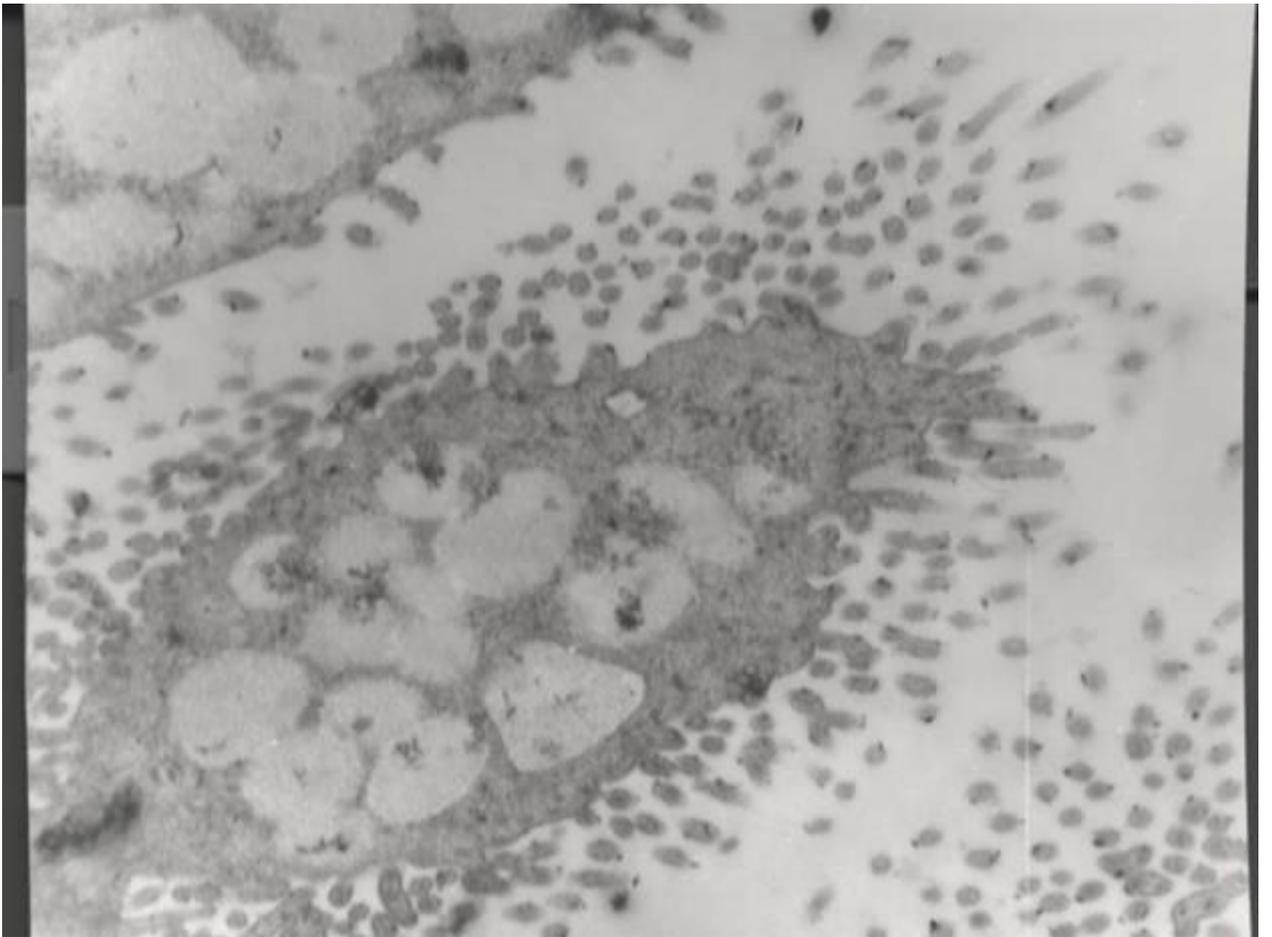


Рис. 46. Дистрофические изменения в цилиндрическом эпителии, секретирующем слизь. Цитоплазма, бедная органеллами, содержит мало филаментозных структур и светлых вакуолей, связанных с секрецией слизи, которые в большинстве пусты. Электронограмма.  $\times 7\ 000$

### 5.3 Коррекция нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при наличии ультраструктурных признаков очагового эндоцервицита

Для коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи 8 женщинам с ультраструктурными признаками эндоцервицита назначались спринцевания раствором НПВС бензидамина. Схемы лечения препаратом, применявшиеся у пациенток разных подгрупп, представлены в таблице 20.

Таблица 20

Схемы коррекции нарушенных фертильных свойств цервикальной слизи с ультраструктурными признаками очагового эндоцервицита после лечения ИППП и бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки

ИППП или бактериальный вагиноз (подгруппа)	Схема лечения
Бактериальный вагиноз (1б)	Бензидамин 2 раза в сутки в течение 5 дней, далее 2 повторных аналогичных курса с интервалом 2 недели
Аногенитальные бородавки (2б)	Бензидамин 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее 2 повторных аналогичных курса с интервалом 2 недели
Хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта (3б)	Бензидамин 2 раза в сутки в течение 7 дней, далее 2 повторных аналогичных курса с интервалом 2 недели

Пациенткам, ранее получавшим лечение бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки, бензидамин назначался 2 раза в сутки в течение 5 дней, аногенитальных бородавок – 2 раза в сутки в течение 10 дней, хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта – 2 раза в сутки в течение 7 дней, далее всем женщинам выполнялось 2 повторных аналогичных курса с интервалом 2 недели.

#### 5.4 Фертильные свойства цервикальной слизи после местной противовоспалительной терапии

Фертильные свойства цервикальной слизи были повторно изучены через 1 месяц после окончания терапии бензидамином (таблица 21).

Таблица 21

Физико-биологические свойства цервикальной слизи пациенток-реконвалесцентов после местного назначения бензидамина

Группа	Объём цервикальной слизи, мл	Симптом «зрачка», баллы	Симптом «папоротника», баллы	Натяжение слизи, см	Шеечный индекс, баллы
Основная (n=8)	2,6±0,2	2,4±0,2	2,5±0,3	2,7±0,02	10,0±1,2
Контрольная (n=68)	2,6±0,5	2,5±0,3	2,5±0,4	2,7±0,01	10,2±1,3
<i>p</i>	0,8923	0,0843	0,5423	0,7350	0,7606

*p* - значимость U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни

Результаты, представленные в таблице 21, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) физико-биологических показателей цервикальной слизи у пациенток основной группы после терапии бензидамином и пациенток контрольной группы.

Аналогичные результаты были получены при повторном исследовании у 8 пациенток основной группы теста пенетрации сперматозоидов (таблица 22).

Таблица 22

Показатели теста пенетрации сперматозоидов у пациенток-реконвалесцентов после местного назначения бензидамина

Группа	Пенетрация сперматозоидов in vitro, баллы
Основная (n=8)	2,8±0,7
Контрольная (n=68)	2,9±0,8
<i>p</i>	0,5650

*p* - значимость U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни

Полученные при повторной оценке физико-биологических свойств цервикальной слизи и теста пенетрации сперматозоидов данные отражают нормализацию анализируемых показателей у пациенток с ультраструктурными признаками очагового эндоцервицита после местной терапии бензидамином.

Таким образом, местная противовоспалительная терапия является рациональным способом коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при наличии ультраструктурных признаков очагового эндоцервицита после излечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки, что подтверждено при повторной оценке фертильных свойств слизистой пробки шейки матки.

## ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища представляет собой серьёзную медико-социальную проблему ввиду высокой частоты рецидивирования, хронизации и негативного влияния на репродуктивное здоровье. Одним из важнейших факторов, обуславливающих рецидивирующее течение и хронизацию инфекционных заболеваний шейки матки и влагалища, является нарушение местной иммунологической реактивности.

В условиях постоянного изменения характера воздействия факторов внешней и внутренней среды иммунная система обеспечивает поддержание состояния гомеостаза в организме. С точки зрения иммунологии, слизистый секрет, продуцируемый клетками эндоцервикального эпителия, представляет собой сложно организованную биологическую жидкость, показатели которой отражают механизмы иммунных реакций слизистой оболочки канала шейки матки, то есть, механизмы мукозальной иммунной защиты. Несмотря на своеобразие иммунитета цервикального канала, механизмы его функционирования являются частью интегральной иммунной системы.

Органы иммунной системы подразделяют на центральные и периферические. Центральными органами иммунной системы являются тимус (вилочковая железа) и красный костный мозг. В них осуществляется образование, созревание и дифференцировка иммунокомпетентных клеток: Т-лимфоцитов в тимусе и В-лимфоцитов в красном костном мозге. В результате дифференцировки в тимусе формируются две субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-хелперы, обладающие маркером CD4, и цитотоксические Т-лимфоциты (синоним Т-киллеры), несущие маркер CD8. Нормальное соотношение между Т-хелперами и Т-киллерами в организме составляет примерно 2:1. Мигрирующие из тимуса неактивированные Т-хелперы («наивные», или «нулевые» Т-хелперы) в ходе иммунного ответа превращаются в Т-хелперы 1-го или 2-го типа. Т-хелперы 1-го типа участвуют в реакциях клеточного иммунного ответа, который протекает по механизму хронического воспаления, Т-хелперы

2-го типа – в реакциях гуморального иммунного ответа в виде выработки антител.

Т-хелперы 1 и 2 типа характеризуются разными наборами секретируемых цитокинов. Т-хелперы 1 типа вырабатывают  $\gamma$ -ИФН, ФНО- $\alpha$  и - $\beta$ , а также ИЛ-2, ИЛ-12 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Т-хелперы 2 типа секретируют ИЛ-3, -4, -5, -6, -10, -13, в целом обладающие противовоспалительной активностью. Т-киллеры (CD8) обеспечивают, в первую очередь, развитие противовирусного иммунитета и синтезируют ИЛ-2,  $\gamma$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ .

Т-хелперы 1 и 2 типа взаимно подавляют активность друг друга, предотвращая реализацию гуморального иммунного ответа или хронического воспаления соответственно. Так формируется динамическое равновесие в функционировании Т-хелперов 1 и 2 типа, обеспечивающее гибкость и пластичность иммунного ответа. При одновременном включении функций Т-хелперов 1 и 2 типа развитие любой формы иммунного ответа подавляется, что проявляется в виде иммунологической недостаточности.

К периферическим органам и тканям иммунной системы относятся селезенка, лимфатические узлы и лимфоидные скопления, ассоциированные со слизистыми оболочками, в том числе и слизистой цервикального канала, в которых происходит встреча антигена с Т- и В-лимфоцитами с развитием иммунного ответа.

При индукции иммунного ответа в периферических лимфоидных органах существенная роль принадлежит антиген-представляющим клеткам, к которым относятся дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты. Их основной особенностью является способность к поглощению антигена путём эндоцитоза с последующей обработкой для предъявления Т-лимфоцитам. Обработка включает его процессирование (расщепление на короткие пептидные фрагменты) и экспрессию дополнительных молекул активации Т-лимфоцитов с последующим предъявлением фрагментов антигена Т-лимфоцитам совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости.

Важным фактором взаимодействия антигенпредставляющих клеток и Т-лимфоцитов являются молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II классов. Молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса локализуются на поверхности всех клеток организма и участвуют в предъявлении вирусных антигенов, локализуемых в цитозоле, связываясь с молекулой CD8 на поверхности Т-киллеров. Эти молекулы задействованы в процессе формирования иммунного ответа при ПВИ. Молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса несут АПК и связаны с представлением бактериальных антигенов, расположенных как вне клеток, так и внутриклеточно, в частности, антигенов хламидий. Они связываются с молекулой CD4 на поверхности Т-хелперов.

Решающее значение при формировании иммунного ответа имеет процесс представления антигена, межмолекулярные и межклеточные взаимодействия, возникающие в ходе взаимодействия антиген-представляющих клеток и Т-лимфоцита. В результате развития иммунного ответа формируются Т- и В-клетки памяти, срок существования которых составляет месяцы и годы, в то время как активированные Т-лимфоциты и плазматические клетки выживают не более 2 недель. Иммунологическая память возникает при взаимодействии с любым антигеном, но срок её эффективного существования, в течение которого организм защищён при повторном контакте с антигеном, сильно зависит от биохимических свойств антигена, его сходства с антигеном человека, а также от способности патогена к изменению собственных антигенных свойств.

Слизистая пробка цервикального канала является основным местом реализации защитных механизмов иммунитета цервикального канала: при воздействии чужеродного антигена концентрация иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов в слизистой пробке всегда очень высока. Защитные реакции цервикального канала обеспечиваются за счет транспорта факторов иммунной защиты из микрососудистого русла, поэтому слизистая пробка шейки матки может рассматриваться как часть интегральной иммунной системы.

Одним из значимых мест синтеза факторов иммунной защиты цервикальной слизи является слизистая оболочка полости матки. Механизмы защитных реакций слизистых оболочек, в том числе и слизистой цервикального канала, основаны на изложенных выше межмолекулярных и межклеточных взаимодействиях, однако иммунитет слизистых оболочек имеет ряд особенностей. Участки, где происходит стимуляция лимфоцитов антигенами и образование антител, пространственно разобщены, хотя и представляют единый в функциональном отношении механизм.

В пределах цилиндрического эпителия шейки матки, в частности, в субэпителиальной ткани, локализуются антигенпредставляющие клетки (дендритные клетки и макрофаги), а также клетки, осуществляющие транспорт исходного или процессированного антигена с поверхности эндоцервикса. Вероятно, способностью к представлению антигена обладают также и реснитчатые эпителиоциты, не относящиеся к истинным антигенпредставляющим клеткам. Они могут приобретать способность представлять антиген под действием цитокинов, главным образом,  $\gamma$ -ИФН.

Существенную роль в обеспечении иммунного ответа слизистой пробки играет иммунитет, ассоциированный с лимфоидной тканью слизистой цервикального канала. Лимфоциты лимфатических фолликулов слизистой оболочки формируются в период эмбрионального развития. Их утрата является невозможной потерей для локального иммунитета эндоцервикса и организма в целом, так как после рождения эти популяции лимфоидных клеток не формируются.

В подслизистом слое цервикального канала помимо дендритных клеток и макрофагов локализуются цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы. В противовирусном и противоопухолевом иммунитете участвуют также естественные клетки-киллеры. После представления антигена В-клетками, Т-хелперы обеспечивают запуск гуморального иммунного ответа, в ходе которого В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, которые вырабатывают специфические антитела.

В лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой эндоцервикса, как и в других периферических лимфоидных органах, происходит процесс клеточной миграции: нестимулированные Т- и В-лимфоциты, эффекторные клетки и клетки иммунологической памяти циркулируют между скоплениями лимфоидной ткани, однако при индукции иммунного ответа скопление лимфоцитов располагается именно в участке поступления и наибольшей концентрации антигена. Данное свойство обусловлено уникальными морфофункциональными особенностями базальной мембраны, обеспечивающими максимальную эффективность реакций, как клеточного, так и гуморального иммунитета.

В норме цервикальная слизь содержит иммуноглобулины, в основном, классов А и G, а также незначительное количество иммуноглобулина класса М. Их уровень в слизистой пробке шейки матки изменяется в течение менструального цикла, возрастая в начале и в конце цикла. Повышение содержания иммуноглобулинов в цервикальной слизи отражает усиление активности локального противoinфекционного иммунитета.

Основным иммуноглобулином в мукозальном секрете, синтезируемым непосредственно В-лимфоцитами слизистой оболочки, является IgA. Проходя через эпителиоциты или железистые клетки слизистой оболочки, IgA приобретает секреторный компонент и переходит в секреторную форму (sIgA). Синтез и выведение секреторного компонента эпителиальными клетками происходит в свободной форме и не зависит от транспорта IgA. Благодаря секреторному компоненту IgA становится более устойчивым к агрессивным воздействиям среды на поверхности эпителиального покрова и в составе цервикальной слизи. Как компонент слизистой пробки sIgA представляет собой, прежде всего, нейтрализующие антитела, блокирующие процесс адгезии вирусов и бактерий к эпителиальным клеткам. Незначительное количество IgM, определяемого в слизистой оболочке шейки матки, транспортируется через эпителиальные клетки подобно IgA, однако, секреторный компонент к молекуле не присоединяется. В отличие от IgA и IgM, наличие в составе шеечной слизи

IgM не является результатом транспорта через эпителиальные клетки, а связано с перемещением антител данного класса по межклеточному пространству, поэтому появление IgG в составе цервикальной слизи является скорее результатом повышения проницаемости эпителиального пласта вследствие воспалительного процесса. Роль IgG в формировании местного иммунного ответа чрезвычайно высока, так как именно IgG определяет наибольшую специфичность иммунного ответа, высокоэффективно усиливает комплементзависимый фагоцитоз и комплементопосредованный лизис патогенов.

Наряду со специфическим иммунитетом, неспецифические реакции слизистой оболочки шейки матки реализуются не только за счёт гуморальных факторов, но и с помощью клеточных механизмов. Макрофаги, нейтрофилы, базофилы и эозинофилы, которые мигрируют из сосудистого русла, обладают способностью проникать между эпителиоцитами, выходить на поверхность слизистой оболочки и осуществлять фагоцитоз микроорганизмов. Важным фактором неспецифической защиты слизистой цервикального канала является мукоцилиарный клиренс, обусловленный колебательными движениями ресничек эпителиоцитов. Слизь движется от внутреннего зева к наружному, удаляя иммунные комплексы, бактерии, вирусы, токсины и прочие патогены, при этом скорость движения слизи по периферии цервикального канала выше, чем в центре.

Таким образом, важную роль в обеспечении иммунологического гомеостаза цервикального канала играют уникальные защитно-приспособительные реакции слизистой оболочки, подслизистого слоя и собственно базальной мембраны цервикального канала: способность обеспечивать немедленный транспорт и присутствие в слизистой пробке клеточных и гуморальных факторов иммунной защиты. Факторы иммунной реактивности из микрососудистого русла шейки матки позволяют представлять слизистую пробку как часть интегральной иммунной системы, а факторы иммунной защиты из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой

оболочкой цервикального канала, функционируют как «автономный иммунный орган» шейки матки.

Функционирование иммунитета слизистой пробки цервикального канала нацелено не только на элиминацию антигена, но и на защиту цилиндрического эпителия от колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, а также предупреждение антигенных перегрузок. Удаление антигенов предполагает ограничение их попадания на цилиндрический эпителий и предотвращение проникновения в субэпителиальную ткань. Среди эффекторов специфического иммунитета основная роль принадлежит антителам, секретируемым и транспортируемым на поверхность слизистой оболочки цервикального канала. Антитела функционируют в содружестве с барьерными факторами противоинфекционной защиты, такими как муцины, гликопротеиды, белки, а также другие компоненты «цервикальной плазмы», как буфер защищающими эпителиоциты от контакта с инфекционными агентами, среди которых:

– факторы, обладающие бактерицидной и протеолитической активностью (лактоферрин, лизоцим, дефензины, миелопероксидаза, амилаза, низкомолекулярные катионные пептиды, компоненты комплемента, лизины и т. д.);

– колебательные движения ресничек, содействующие «вымыванию» потенциальных патогенов мукозальными секретами.

Таким образом, иммунологический гомеостаз цервикального канала обеспечивают:

1 – особые защитные свойства слизистой пробки (бактерицидная и протеолитическая активность);

2 – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой цервикального канала;

3 – уникальные защитно-приспособительные реакции слизистого, подслизистого слоев и базальной мембраны цервикального канала,

обеспечивающие в случае необходимости участие интегральной иммунной системы;

4 – биофизика движения различных слоев слизистой пробки.

Разрывы шейки матки ведут к нарушению биофизики движения цервикальной слизи, в результате нарушается взаимодействие между всеми факторами иммунитета, формирующими собственную иммунологическую компетентность шейки матки, что приводит к развитию хронического цервицита без какого-либо инфекционного фактора. Присоединение ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища приводит к рецидивирующему течению патологического процесса при использовании традиционно применяемых методов лечения, что определяет необходимость совершенствования подходов к лечению таких пациенток.

В своей работе мы изучали особенности течения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки.

Бактериальный вагиноз является наиболее частой причиной патологических влагалищных выделений у женщин репродуктивного возраста. Данное состояние представляет собой инфекционный невоспалительный синдром, обусловленный дисбиозом вагинального отделяемого в виде снижения или отсутствия нормальной лактофлоры и резкого повышения анаэробных условно-патогенных бактерий. Частота рецидивирования бактериального вагиноза после курсов традиционно применяемой терапии крайне высока. Существует множество факторов, определяющих низкую эффективность лечения бактериального вагиноза: особенности сексуального поведения женщины, формирование антибиотикорезистентных штаммов анаэробной условно-патогенной флоры, эндокринные нарушения. При наличии у пациенток рубцовой деформации шейки матки на первое место в списке причин рецидивирования бактериального вагиноза выходят изменения локальной иммунологической толерантности.

Нами установлено, что у пациенток с бактериальным вагинозом на фоне рубцовой деформации шейки матки диагностируется хронический неспецифический эндоцервицит, сопровождающийся нарушениями местного иммунитета в виде снижения содержания IgA и sIgA, повышения содержания IgG, IgM и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ). Данные изменения оказывают прямое влияние на патогенетические аспекты течения бактериального вагиноза у данной категории пациенток.

Адгезивные свойства бактерий, составляющих микробиоценоз влагалища, определяет, в том числе, sIgA. Снижение уровня sIgA в цервикальной слизи приводит к повышению адгезивности анаэробных условно-патогенных бактерий к эпителиоцитам, что предопределяет взаимосвязь местного шейечного иммунитета и микробиоценоза влагалища. Восстановление микробиологической реактивности шейки матки становится существенным условием излечения и профилактики рецидивирования бактериального вагиноза. Этим объясняется необходимость хирургического восстановления целостности цервикального канала всем пациенткам при нарушении его анатомии.

Выявлено, что у женщин с нормальной архитектоникой цервикального канала, страдающих бактериальным вагинозом, содержание IgA, sIgA, IgG, IgM, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в слизистой пробке соответствует норме, то есть, иммунологический гомеостаз шейки матки не нарушен.

В качестве традиционно применяемой консервативной терапии бактериального вагиноза в нашем исследовании после исключения возможных противопоказаний всем пациенткам назначался метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней. Контроль излеченности бактериального вагиноза через 1 месяц после окончания терапии показал, что реконвалесценция была достигнута у 83,3% пациенток с рубцовой деформацией шейки матки, получавших традиционно применяемое лечение, что ниже ( $p < 0,05$ ), чем частота реконвалесценции у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки, которым выполнялась реконструктивно-пластическая операция с последующей

традиционно применяемой терапией, и у пациенток с интактной шейкой матки, получавших терапию метронидазолом, составившие 93,3% и 96,7% соответственно. Динамическое наблюдение женщин в течение 12 месяцев после завершения терапии с целью оценки частоты развития рецидивов заболевания показало, что эффективность методики лечения бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки, включающей реконструктивно-пластические операции на шейке матки методом расслоения и традиционно применяемую консервативную терапию, составляет 76,7% и выше, чем эффективность традиционно применяемой терапии бактериального вагиноза у женщин с интактной шейкой матки (53,3%,  $p < 0,05$ ) и у женщин с рубцовой деформацией шейки матки (23,3%,  $p < 0,01$ ), что подтверждено результатами клинико-лабораторной диагностики бактериального вагиноза.

Оценка показателей местного иммунитета через 3 месяца после проведенного лечения выявила, что содержание иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов в слизистом секрете цервикального канала у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки, которым на фоне традиционно применяемой консервативной терапии бактериального вагиноза выполнялось хирургическое восстановление анатомии цервикального канала, а также у пациенток с интактной шейкой матки соответствовали норме. У пациенток, страдающих бактериальным вагинозом на фоне рубцовой деформации шейки матки, которым назначалась только традиционно применяемая консервативная терапия, через 3 месяца после лечения уровни IgA и sIgA в цервикальной слизи были снижены, наблюдалось повышение показателей IgG, IgM, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , что свидетельствовало о нарушении иммунологической толерантности деформированной шейки матки, способствующем развитию рецидивов бактериального вагиноза.

У 23,3% пациенток с рецидивами после лечения бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки, включавшего хирургическое восстановление анатомии цервикального канала с последующей традиционно применяемой терапией, и 46,7% пациенток с интактной шейкой матки и

рецидивами заболевания после традиционно применяемой терапии, рецидивы бактериального вагиноза были обусловлены частой сменой половых партнёров, приёмом оральных контрацептивов, антибиотикотерапией, нарушением правил личной гигиены и сахарным диабетом, в то время как у 76,7% женщин с рецидивами после традиционно применяемого лечения бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки рецидивы были обусловлены, в первую очередь, изменениями состояния локального иммунитета за счёт нарушения архитектоники цервикального канала, что подтверждено при анализе содержания иммуноглобулинов и цитокинов в слизистой пробке. Полученные данные выявили достоверную коррелятивную связь между частотой развития и рецидивирования бактериального вагиноза и содержанием sIgA в цервикальной слизи.

Результаты лечения пациенток с бактериальным вагинозом показали, что при рубцовой деформации шейки матки нарушение анатомии цервикального канала способствует нарушению локальной иммунологической реактивности, что приводит к рецидивирующему течению бактериального вагиноза при применении традиционных схем консервативной терапии. Полученные данные доказывают, что бактериальный вагиноз, ассоциированный с дефицитом sIgA, излечивается реконструктивно-пластической операцией на шейке матки.

Аногенитальные бородавки представляют собой доброкачественные образования, этиологическим агентом которых чаще всего является ВПЧ 6 и 11 типов. Заболевание характеризуется широкой распространённостью и высокой частотой рецидивирующего течения.

Важнейшим фактором, определяющим клиническую манифестацию и развитие рецидивов аногенитальных бородавок, является состояние иммунной системы. В патогенез ПВИ вовлечена система клеточного иммунитета и гуморальный иммунный ответ, которые имеют определяющее значение как в случае персистенции ВПЧ-ассоциированных венерических бородавок, так и при спонтанном регрессе поражений. Первичный иммунный ответ на ПВИ формируется за счёт иммунологически компетентных клеток цервикального

эпителия и эпидермиса: клеток Лангерганса, кератиноцитов и интраэпителиальных лимфоцитов. Не менее значимым является состояние местного гуморального иммунитета шейки матки.

В нашем исследовании при изучении показателей гуморального иммунитета в слизистом секрете цервикального канала у пациенток с аногенитальными бородавками было определено повышение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  и выраженные изменения уровней иммуноглобулинов шеечной слизи: снижение IgA и sIgA и повышение IgG и IgM. Состояние местного иммунитета соответствовало клинической картине эндоцервицита. Одним из факторов, определяющих нарушение локального иммунитета и развитие эндоцервицита, является изменение нормальной архитектоники цервикального канала, которое возникает при рубцовой деформации шейки матки.

Все пациентки получали традиционно применяемое лечение, включавшее лазерную деструкцию кондилом и иммуномодулирующую терапию иммуномаксом. Тем пациенткам, у которых аногенитальные бородавки сочетались с рубцовой деформацией шейки матки, помимо традиционно применяемого лечения выполнялась пластическая операция на шейке матки методом расслоения.

В ходе наблюдения пациенток в течение 3 лет было обнаружено, что комплексное лечение пациенток с аногенитальными бородавками на фоне рубцовой деформации шейки матки, включающее выполнение реконструктивно-пластической операции методом расслоения с последующим традиционно применяемым лечением, позволило добиться отсутствия рецидивов у 90,7% и 79,1% пациенток через 6 месяцев и 3 года после окончания лечения соответственно, что сопоставимо с эффективностью традиционно применяемого лечения аногенитальных бородавок у пациенток с интактной шейкой матки, составившей соответственно 92,5% и 82,5%. Оценка состояния местного гуморального иммунитета слизистой пробки шейки матки у этих пациенток через 6 и 12 месяцев после лечения показала нормализацию показателей иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов.

Традиционно применяемое лечение пациенток с аногенитальными бородавками на фоне рубцовой деформации шейки матки с помощью лазерной деструкции кондилом и иммуномодулирующей терапии характеризовалось более низкой эффективностью ( $p < 0,05$ ): через 6 месяцев после окончания лечения рецидивы отсутствовали у 75,6% женщин, через 3 года – у 56,1%. Исследование содержания иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи этих пациенток через 6 и 12 месяцев после проведённого лечения выявило выраженный иммунный дисбаланс, сопоставимый с результатами оценки этих показателей до лечения, что отражает нарушение иммунологического гомеостаза шейки матки, способствующее развитию рецидивов клинических проявлений инфекции.

Полученные результаты демонстрируют, что нарушение архитектоники цервикального канала способствует нарушению локальной иммунологической реактивности и развитию рецидивов аногенитальных бородавок.

Хламидийная инфекция является одной из наиболее распространённых ИППП. Урогенитальный хламидиоз может протекать бессимптомно, часто хронизируется и рецидивирует. Наиболее распространённой клинической формой хламидийной инфекции у женщин является хламидийный цервицит.

Патогенез хламидийной инфекции определяется комплексом процессов взаимодействия между паразитом и организмом хозяина. Защита слизистой оболочки шейки матки со стороны организма хозяина обеспечивается нормальной микрофлорой, секреторными и сывороточными иммуноглобулинами, биологическим активными веществами с бактерицидной активностью (лизозим, система комплемента) и фагоцитирующими клетками. При взаимодействии с клетками цилиндрического эпителия хламидии используют различные факторы патогенности, которые позволяют им проникать внутрь клеток. Внутриклеточный цикл развития хламидий проходит в фагосомах и обеспечивается за счёт подавления фагоцитоза – важнейшего защитного механизма инфицированных клеток. Повреждающее действие на клетки хозяина обеспечивается за счёт токсической активности возбудителя.

Гуморальный иммунный ответ на хламидийную инфекцию определяется выработкой антител: IgM, IgG, IgA и sIgA.

Уничтожение хламидий нейтрофилами возможно до проникновения ЭТ внутрь клетки, дальнейший иммунный ответ обеспечивается активированными Т-хелперами, продуцирующими провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ .

При отсутствии лечения или его неадекватности, а также на фоне нарушения иммунологической компетентности макроорганизма возможен переход инфекции в латентную стадию с развитием хронической формы заболевания, при которой цикл развития возбудителя останавливается на стадии РТ и под воздействием различных факторов может реактивироваться и привести к обострению воспалительного процесса.

Хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта часто ассоциирована с патологией шейки матки. У больных с рубцовой деформацией шейки матки хронизация хламидийной инфекции может быть обусловлена различными внешними и внутренними факторами, оказывающими неблагоприятное воздействие на эндоцервикс. К внутренним факторам относятся хронические поражения слизистой оболочки в результате рецидивирующих воспалительных процессов. В области зарубцевавшегося эпителия слизистой оболочки возникает застой слизи, повышается вязкость секрета, что затрудняет его отток, ослабляет его функцию и способствует развитию местной инфекции. К внешним факторам в случае рубцовой деформации шейки матки относится «химический ожог»: кислая среда влагалища воздействует на цилиндрический эпителий цервикального канала, адаптированный в норме к щелочной среде слизистой пробки. Поврежденная поверхность эпителиального пласта легко инфицируется *C. trachomatis*.

В нашем исследовании установлено, что хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта сопровождается выраженным дисбалансом местного гуморального иммунного ответа: снижением содержания в слизистой

пробке шейки матки IgA и sIgA и повышением содержания IgG, IgM, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ .

Нами была изучена целесообразность применения реконструктивно-пластических операций, восстанавливающих нормальную архитектуру цервикального канала, при лечении хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки в качестве дополнения к традиционно применяемому лечению препаратом доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 21 дня, начиная за 7-10 дней до выполнения оперативного вмешательства. Клинико-микробиологическая реконвалесценция была достигнута у 96,8% пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки, которым на фоне традиционно применяемой консервативной терапии выполнялась хирургическое восстановление нормальной анатомии цервикального канала. Данный результат соответствует эффективности лечения хламидийной инфекции у пациенток с интактной шейки матки, составившей 96,7%. Традиционно применяемая консервативная терапия хламидиоза у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки обладала более низкой эффективностью: клинико-микробиологическая реконвалесценция при контроле излеченности через 1 месяц после окончания антибиотикотерапии составила 83,3%, отсутствие отдалённых рецидивов было достигнуто у 76,7% пациенток.

Полученные клинико-микробиологические показатели коррелируют с результатами оценки состояния местного гуморального иммунитета: содержание иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов в слизистом секрете цервикального канала через 6 месяцев после лечения соответствовало норме как у пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта и нормальной архитектурой цервикального канала, получавших традиционно применяемое лечение, так и у больных с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки, которым на фоне традиционно

применяемой антибиотикотерапии выполнялась реконструктивно-пластическая операция. Спустя 6 месяцев после лечения цервикальная слизь пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки, которым назначалась только консервативная терапия, как и до лечения, характеризовалась выраженным локальным иммунным дисбалансом в виде повышения уровней провоспалительных цитокинов и выраженных изменений показателей иммуноглобулинов, что и определяет высокую частоту развития рецидивов заболевания в отдалённые сроки.

Полученные данные отражают, что деформация шейки матки – основная причина развития неспецифического цервицита в результате нарушения взаимодействия факторов, обеспечивающих в норме её иммунологический гомеостаз. При этом восстановление иммунологического гомеостаза шейки матки становится невозможным, так как цервицит делает шейку матки иммунологически некомпетентной. Неспецифический цервицит способствует тому, что в комбинации с цервицитом хламидийной этиологии данное состояние характеризуется низкой эффективностью лечения и высокой частотой хронизации и рецидивирования.

Результаты лечения наших пациенток свидетельствуют, что низкая эффективность традиционно применяемых схем лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у женщин с рубцовой деформацией шейки матки обусловлена выраженным локальным иммунным дисбалансом, что подтверждено при оценке показателей местного иммунитета. Восстановление иммунологического гомеостаза деформированной шейки матки возможно путём восстановления её целостности и нормальной архитектоники цервикального канала, чем объясняется целесообразность выполнения реконструктивно-пластической операции канала всем пациенткам при нарушении анатомии шейки матки. Хирургическое восстановление целостности цервикального канала создаёт условия для устранения факторов, вызывающих хроническое

воспаление, в частности, для исключения заброса кислого содержимого влагалища на цилиндрический эпителий эндоцервикса, который обычно находится в щелочной среде, а также для нормализации биофизики движения различных слоев слизистой пробки цервикального канала, способствующей удалению комплексов антиген-антитело, находящихся на поверхности цилиндрического эпителия. Всё вышеперечисленное в конечном итоге способствует восстановлению местной иммунологической компетентности и повышению эффективности традиционно применяемого лечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки.

Цервикальный канал играет важнейшую роль в реализации репродуктивной функции, поэтому ИППП и бактериальный вагиноз на фоне рубцовой деформации шейки матки могут служить кофактором нарушения фертильности. Так, процесс имплантации регулируется за счёт взаимодействия эндокринной и иммунной систем, опосредованного цитокинами, что определяет влияние цитокинов на фертильность. Нами установлено, что течение бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки сопровождается повышением содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в цервикальной слизи. Не менее значимыми являются изменения показателей иммуноглобулинов: уменьшение выработки sIgA у данной категории больных способствует изменению качества цервикальной слизи, влияющей на подвижность сперматозоидов. Существуют убедительные данные о развитии на фоне хронической хламидийной инфекции аутоиммунных процессов, при которых наблюдаются не только функциональные нарушения репродуктивной функции, но и вовлечение в процесс систем регуляции иммунологического гомеостаза цервикального канала и иммунокомпетентных клеток.

Изменения в системе местного гуморального иммунитета не являются единственным фактором, приводящим к нарушению фертильных свойств цервикальной слизи. Клетки, продуцирующие цервикальную слизь, имеют

базально расположенное ядро, высокую цитоплазму, заполненную муцинозными каплями. Капли имеют альциан-голубое окрашивание вследствие содержания в них кислых мукополисахаридов. Цилиндрические клетки эндоцервикса характеризуются как простой эпителий с наличием только нескольких низкомолекулярных цитокератинов. Митозы в цилиндрическом эпителии при нормальных условиях не видны. Цервикальная слизь подвергается циклическим изменениям. Под влиянием эстрогенной стимуляции эндоцервикальная секреция становится обильной, водянистой, щелочной, облегчающей спермальную пенетрацию. В течение лютеиновой фазы секрет скудный, густой, кислый, содержащий лейкоциты, представляющий барьер для сперматозоидов. Биохимический и структурный анализы показали, что цервикальная слизь представляет собой гель, состоящий из гетерогенной сети мицелл гликопротеинов, ответственных за кристаллизацию слизи. Под действием эстрогенов мицеллы располагаются параллельно друг другу, образуя систему канальцев, необходимую для спермальной пенетрации. Во время прогестероновой стимуляции система канальцев заменяется плотной сетью, состоящей из мицелярных мостиков, которые препятствуют пенетрации сперматозоидов.

Эффективная элиминация инфекционного агента не всегда приводит к нормализации физико-биологических свойств слизистой пробки. Нами были исследованы фертильные свойства цервикальной слизи у пациенток после излечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки. Оценка физико-биологических свойств слизистой пробки проводилась с учётом цервикального числа (шеечного индекса) симптомов на основании исследования феномена «папоротника», симптомов «зрачка» и натяжения слизи, а также определения количества слизи. Тест пенетрации сперматозоидов (на предметном стекле) оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Полученные данные свидетельствуют о нарушении физико-биологических свойств цервикальной слизи и теста пенетрации

сперматозоидов у 8,7%, 23,5% и 30% пациенток-реконвалесцентов после лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки соответственно, что может способствовать формированию шеечного фактора бесплодия. У этих пациенток нами были изучены особенности строения цилиндрического эпителия шейки матки на ультраструктурном уровне.

При морфологическом исследовании биоптатов тканей шейки матки всех обследованных женщин биоптатов, взятых из области эндоцервикса, наблюдались 2 основных варианта изменений.

У одной из двух, двух из восьми и пяти из девяти пациенток-реконвалесцентов с нарушением физико-биологических свойств цервикальной слизи после лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки соответственно в соединительнотканной строме, представленной коллагеновыми волокнами, фибробластами, гистиоцитами и лимфоцитами, сохранялся отёк и выраженная очаговая воспалительная инфильтрация, представленная преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками. Отмечались единичные очаги кровоизлияний.

В эпителии наблюдались участки метаплазии резервных клеток в многослойный плоский эпителий, чередующиеся с участками цилиндрического эпителия. Межклеточные промежутки местами были резко расширены. В цитоплазме мерцательных клеток цилиндрического эпителия на фоне вакуольной дистрофии имелись митохондрии с набухшим матриксом, единичные миелиновые фигуры и жировые включения, свидетельствующие о необратимых изменениях. На свободной поверхности этих клеток отмечались немногочисленные отечные реснички. В цитоплазме большинства цилиндрических клеток, секретирующих слизь, митохондрии также были набухшими с деструкцией крист, вакуоли характеризовались нечеткими и

размытыми границами. Базальная мембрана между эпителием и подлежащей соединительнотканной стромой была извита, утолщена.

Таким образом, в биоптатах шейки матки данных пациенток на ультраструктурном уровне наблюдались выраженные воспалительные явления в субэпителиальном слое, приводящие к изменениям в эпителии эндоцервикса. Эти изменения могли быть обусловлены нарушенным на фоне ранее перенесённых ИППП, нарушений микробиоценоза влагалища и неспецифического цервицита местным иммунитетом. Они коррелировали с нарушением фертильных свойств цервикальной слизи и могли лежать в основе формирования шеечного фактора бесплодия.

Второй вариант изменений встречался соответственно у 1 из 2, 6 из 8 и 4 из 9 пациенток с нарушением фертильных свойств цервикальной слизи после излечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки. В субэпителиальном слое бипотатов шейки матки этих пациенток наблюдался незначительный отёк. Местами встречались кровоизлияния среди клеточного детрита. Отмечались склеротические изменения, большое количество фибробластов разной степени зрелости и поля набухших и хаотично направленных коллагеновых волокон, среди которых имелись единичные лимфоциты и гистиоциты. В большинстве гладкомышечные волокна были «замурованы» обширными полями коллагеновых волокон. Ядра некоторых клеток были причудливой формы и содержали жировые включения.

В цилиндрическом слизьсекретирующем эпителии наблюдались выраженные дистрофические изменения: цитоплазма, бедная органеллами, содержала мало филаментозных структур и светлых вакуолей, связанных с секрецией слизи, которые в большинстве были пусты. Большая часть мерцательных клеток также была в состоянии вакуольной дистрофии. Эти клетки содержали мало органелл и ресничек. Последние были отечны и хаотично направлены. Базальная мембрана была извитой, местами истонченной, или, напротив, утолщенной и отечной.

Наблюдаемые у данных пациенток на ультраструктурном уровне выраженные склеротические изменения в субэпителиальном слое, вероятно, являются следствием поствоспалительных явлений и взаимосвязаны с нарушениями физико-биологических свойств цервикальной слизи и теста пенетрации сперматозоидов.

Для коррекции нарушенных фертильных свойств слизистой пробки женщинам с ультраструктурными признаками очагового эндоцервицита назначались спринцевания раствором НПВС бензидамина. Пациенткам, ранее получавшим лечение бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки, бензидамин назначался 2 раза в сутки в течение 5 дней, аногенитальных бородавок – 2 раза в сутки в течение 10 дней, хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта – 2 раза в сутки в течение 7 дней, далее всем женщинам выполнялось 2 повторных аналогичных курса с интервалом 2 недели.

Контрольное исследование физико-биологических свойств шеечной слизи проводилось через 1 месяц после окончания терапии. Полученные результаты свидетельствуют о нормализации фертильных свойств цервикальной слизи.

С учётом полученных данных, местная противовоспалительная терапия является рациональным способом коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при наличии морфологических признаков очагового эндоцервицита после излечения ИППП и нарушений микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки.

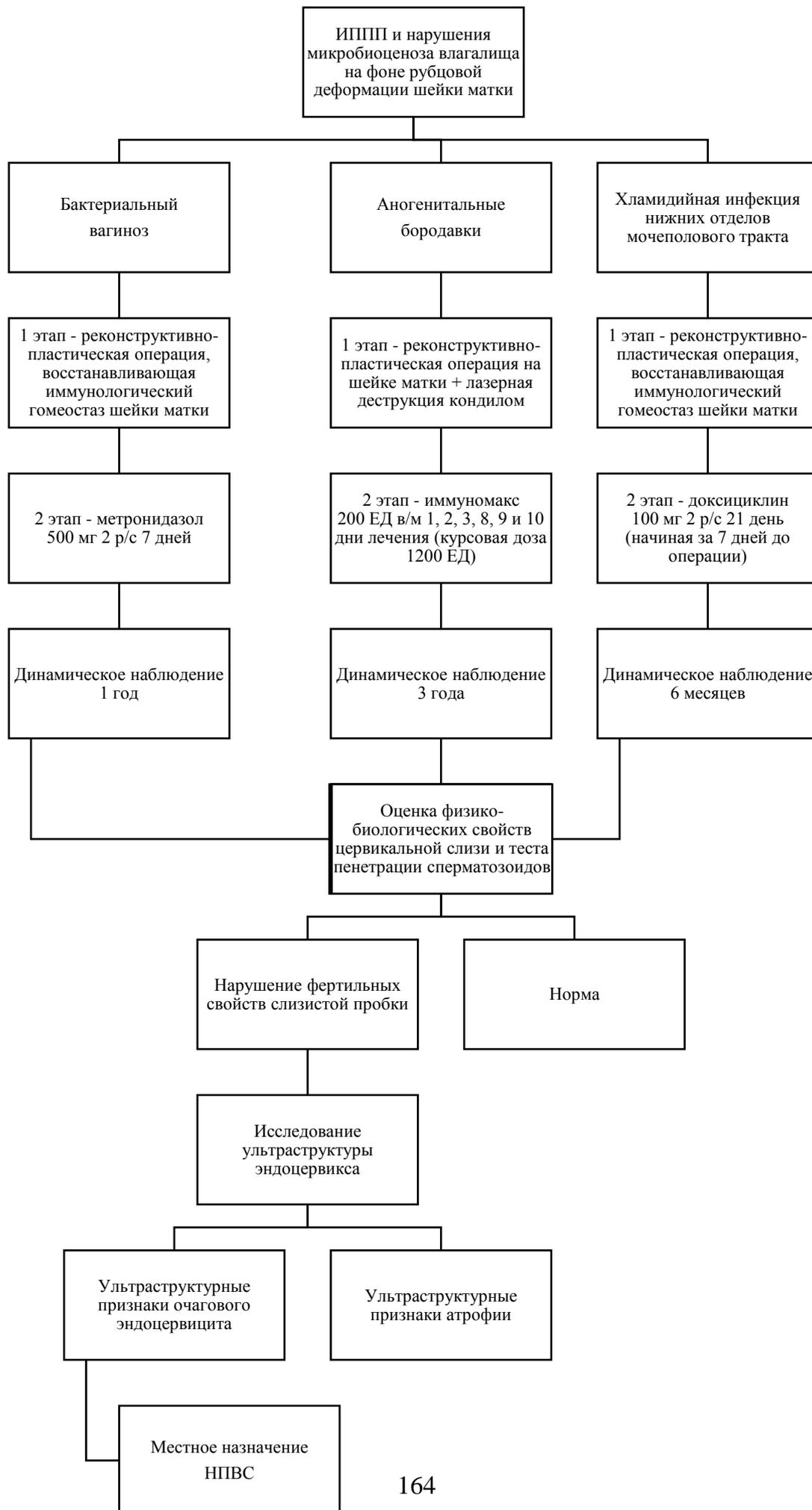
Таким образом, на основании комплексных исследований в своей работе мы показали взаимосвязь между рецидивированием бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта в случае рубцовой деформации шейки матки и хроническим неспецифическим цервицитом, развивающемся вследствие «постоянного химического ожога» эндоцервикса и нарушения механизмов поддержания иммунологического гомеостаза при нарушении архитектоники канала шейки матки, снижающего его иммунологическую реактивность. Нами

разработана и научно обоснована тактика лечения данной категории пациенток, в которой основным этапом патогенетического лечения является реконструктивно-пластическая операция, восстанавливающая архитектуру цервикального канала, которая выполняется на фоне традиционно применяемой терапии.

Нами установлено, что после излечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочевого тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки слизистая пробка цервикального канала может характеризоваться изменёнными физико-биологическими свойствами и показателем теста пенетрации сперматозоидов, которые могут лежать в основе формирования шеечного фактора бесплодия. Выявлена корреляция изменённых физико-биологических свойств цервикальной слизи с ультраструктурными морфологическими изменениями эпителия, его базальной мембраны и субэпителиального слоя. Нами разработан научно-обоснованный метод, способствующий нормализации нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи при наличии ультраструктурных признаков очагового эндоцервицита.

Разработанный нами алгоритм ведения больных аногенитальными бородавками, бактериальным вагинозом и хламидийной инфекцией нижних отделов мочевого тракта на фоне рубцовой деформации шейки (рис. 47) характеризуется высокой эффективностью и может быть рекомендован для применения в практическом здравоохранении.

Рис. 47. Алгоритм лечения ИППП и нарушения микробиоценоза влагалища на фоне рубцовой деформации шейки матки



## ВЫВОДЫ

1. При хламидийной инфекции и при папилломавирусной инфекции генитального тракта воспалительный процесс в слизистой оболочке цервикального канала характеризуется выраженными изменениями показателей местной иммунологической реактивности, которые не имеют статистически значимых различий у больных с рубцовой деформацией шейки матки и интактной шейкой матки. При бактериальном вагинозе на фоне рубцовой деформации шейки матки наблюдается снижение содержания в цервикальной слизи IgA ( $42,9 \pm 35,0$ ) и sIgA ( $32,4 \pm 21,4$ ) и повышение содержания IgG ( $64,2 \pm 28,5$ ), IgM ( $6,8 \pm 2,7$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $152 \pm 24$ ), ИЛ-6 ( $292 \pm 28$ ) и ФНО $\alpha$  ( $58 \pm 15$ ); у пациенток с интактной шейкой матки показатели местной иммунологической реактивности при бактериальном вагинозе соответствуют нормальным значениям.

2. Ближайшая эффективность традиционно применяемого метода лечения бактериального вагиноза метронидазолом у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки составляет 83,3% по сравнению с эффективностью такого лечения 96,7% у пациенток с интактной шейкой матки. Ближайшая эффективность комбинированного лечения бактериального вагиноза на фоне рубцовой деформации шейки матки, включающего выполнение реконструктивно-пластической операции на шейке матки и традиционно применяемую терапию, составляет 93,3%. Выполнение реконструктивно-пластической операции, восстанавливающей архитектуру цервикального канала, проводимое на фоне традиционно применяемой терапии бактериального вагиноза, приводит к нормализации показателей местной иммунологической реактивности.

3. Ближайшая эффективность традиционно применяемой лазерной деструкции аногенитальных бородавок с последующей иммуномодулирующей терапией иммуномаксом у пациенток с рубцовой деформацией шейки матки составляет 75,6% по сравнению с эффективностью такого лечения 92,5% у пациенток с интактной шейкой матки. Ближайшая эффективность комбинированного лечения аногенитальных бородавок на фоне рубцовой

деформации шейки матки, включающего выполнение реконструктивно-пластической операции на шейке матки с последующей традиционно применяемой деструкцией кондилом и иммуномодулирующей терапией, составляет 90,7%. Выполнение реконструктивно-пластической операции, восстанавливающей архитектуру цервикального канала, проводимое на фоне традиционно применяемого метода лечения аногенитальных бородавок, у больных с рубцовой деформацией шейки матки способствует нормализации показателей локальной иммунологической реактивности.

4. Ближайшая эффективность традиционно применяемого метода терапии доксициклином хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у больных с рубцовой деформацией шейки матки составляет 83,3% по сравнению с эффективностью такого лечения 96,7% у пациенток с интактной шейкой матки. Ближайшая эффективность комбинированного лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки, включающего выполнение реконструктивно-пластической операции на шейке матки с последующей традиционно применяемой антибиотикотерапией, составляет 96,8%. Выполнение реконструктивно-пластической операции, восстанавливающей архитектуру цервикального канала, проводимое на фоне традиционно применяемого метода лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у больных с рубцовой деформацией шейки матки, приводит к нормализации показателей местной иммунологической реактивности.

5. При оценке отдалённых результатов лечения пациенток с нормальной архитектурой цервикального канала эффективность традиционно применяемой консервативной терапии бактериального вагиноза метронидазолом составляет 53,3%, эффективность традиционно применяемого метода лечения аногенитальных бородавок, включающего лазерную деструкцию кондилом и иммуномодулирующую терапию препаратом иммуномакс, – 82,5%, эффективность традиционно применяемой антибиотикотерапии хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового

тракта доксициклином – 96,7%; эффективность отдалённых результатов традиционно применяемых методов лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у больных с рубцовой деформацией шейки матки ниже ( $p<0,05$ ) и составляет 23,3%, 56,1% и 76,7% соответственно.

6. При оценке отдалённых результатов лечения пациенток с рубцовой деформацией шейки матки эффективность разработанных методов лечения аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта составляет 79,1% и 96,8% соответственно и статистически не отличается от эффективности традиционно применяемых методов лечения данных ИППП у больных с интактной шейкой матки; отдалённая эффективность разработанного метода лечения бактериального вагиноза составляет 76,7% и выше ( $p<0,05$ ) эффективности метода, традиционно применяемого для лечения больных с интактной шейкой матки.

7. Проведение реконструктивно-пластической операции позволяет восстановить архитектонику и локальную иммунологическую компетентность шейки матки, но у части пациенток функция эндоцервикса восстанавливается не в полной мере, что проявляется изменением физико-биологических свойств цервикальной слизи.

8. После лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки у 8,7%, 23,5% и 30% пациенток-реконвалесцентов соответственно отмечаются ультраструктурные изменения цервикального эпителия, его базальной мембраны и субэпителиального слоя, что коррелирует с изменениями физико-биологических свойств цервикальной слизи (симптом «зрачка»  $1,3\pm 0,05$  баллов, симптом «папоротника»  $1,6\pm 0,2$  баллов, натяжение слизи  $0,9\pm 0,15$  см) и показателя теста пенетрации сперматозоидов ( $0,96\pm 0,5$  баллов).

9. Разработан метод коррекции нарушенных физико-биологических свойств цервикальной слизи, заключающийся в местном назначении

нестероидных противовоспалительных средств. Эффективность разработанного метода подтверждена нормализацией фертильных свойств цервикальной слизи (шеечный индекс –  $10 \pm 1,2$  баллов, тест пенетрации сперматозоидов –  $2,8 \pm 0,7$  баллов).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении бактериального вагиноза у больных с рубцовой деформацией шейки матки целесообразным является выполнение реконструктивно-пластической операции методом расслоения на фоне курса традиционно применяемой консервативной этиотропной терапии.

2. Лечение аногенитальных бородавок на фоне рубцовой деформации шейки матки должно включать выполнение реконструктивно-пластической операции методом расслоения с последующей лазерной деструкцией кондилом и иммуномодулирующей терапией.

3. При лечении хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у женщин с рубцовой деформацией шейки матки необходимо выполнять реконструктивно-пластическую операцию методом расслоения на фоне традиционно применяемой консервативной антибиотикотерапии.

4. Для оценки эффективности восстановления локальной иммунологической реактивности как основного этапа патогенетической терапии бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне рубцовой деформации шейки матки следует определять содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов шеечной слизи.

5. При обследовании больных с бесплодием после проведения лечения бактериального вагиноза, аногенитальных бородавок и хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта и рубцовой деформации шейки матки рекомендуется оценивать физико-биологические свойства цервикальной слизи и тест пенетрации сперматозоидов.

6. Для выяснения характера морфологических изменений цервикального эпителия у пациенток с нарушенными физико-биологическими свойствами слизистой пробки целесообразно применять метод электронной микроскопии.

7. Для коррекции нарушенных фертильных свойств цервикальной слизи в случаях обнаружения ультраструктурных признаков очагового эндоцервицита рекомендуется местное применение НПВС бензидамина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абергауз Г.Г., Тронь А.П., Копенкин Ю.Н., Коровина И.А. Справочник по вероятностным расчетам. – М.: Воениздат, 1970. – 536 с.
2. Айтышова Д.К. Роль вирусов папилломы человека в канцерогенезе рака шейки матки // Вестник КРСУ. – 2008. – Т. 8. – №4. – С. 97.
3. Аксенова О.А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 2006. – 24 с.
4. Аксенова О.А., Литвинова Н.А., Молочков В.А., Дмитриев Г.А., Щербо С.Н. К оценке состояния микрофлоры генитального тракта у женщин с помощью ПЦР // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – №6. – С. 60-66.
5. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации. Выпуск 2. // Под ред. В.И. Кулакова, – 2006. – 560 с.
6. Асламазян Л.К., Намазова Л.С., Галицкая М.Г. Генитальные кондиломы. Распространенность, этиология, лечение и профилактика // Педиатрическая фармакология. 2008. – Т. 5. – № 5. – С. 14-17.
7. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Актуальные вопросы антибиотикотерапии при урогенитальном хламидиозе. Гинекология 2002; 4(2): 78-84.
8. Батыршина С.В. Урогенитальный хламидиоз: проблемы, возможности и перспективы диагностики, терапии и профилактики // Практическая медицина. – Казань, 2010 (41). – С. 73-80.
9. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Папилломавирусная инфекция кожи и слизистых оболочек // Фарматека, – 2010; №1. – 32-36.
10. Бибичева Т. В. Клиническая эффективность Иммуномакса в терапии папилломавирусной инфекции // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17. – №. 4-1.
11. Бодяжина В.И. О барьерных механизмах половой системы женщин // Акушерство и гинекология. – 1980. – №1. – С.5-7.

12. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. Издание третье. – М.: Наука, Главная редакция физико-математической литературы, 1983. – 416 с.
13. Бондаренко Г.М. Комплексное лечение урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекции/Г. М. Бондаренко, И. Н. Никитенко // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – №4. – С.92-97.
14. Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Горячев Д.В., Миронов А.Н. и др. Статистические принципы проведения клинических исследований. // Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. – 328 с.
15. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Кудрявцева М.В. Микроэкология и показатели гуморального иммунитета влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий. //Микробиология. 2005. - №3. С. 65-69.
16. Гайдышев И. Программное обеспечение анализа данных AtteStat: Руководство пользователя. Версия 13// 2012. – URL: <http://биостатистика.рф/files/13.pdf>.
17. Гомберг М.А., Соловьев М.А. Рекомендации пациентам с папилломавирусной инфекцией при отсутствии ее клинических проявлений // Мед. совет. – 2009; 3: С. 12-18.
18. Горбасенко Н. В. Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза. //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – Т. 4 №1. – С. 6.
19. Государственный стандарт Российской Федерации. Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения. ГОСТ Р ИСО 5479-2002. – 31 с.
20. Гранитов В.М. Хламидиозы. – М.: Медицинская книга, 2000. – С. 85.
21. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.
22. Дергачева Т.И., Юкляева Н.В. Субпопуляционный состав лимфоцитов слизи цервикального канала у женщин с острыми воспалительными

заболеваниями матки и придатков в процессе лечения // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 4. – С. 30-32.

23. Довлетханова Э.Р. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин // Эффективная фармакотерапия. – 2013. № 1. – С. 22-25.

24. Долгушина В. Ф., Долгушин И. И. Состояние факторов местной иммунной защиты репродуктивного тракта при вагинозе у беременных. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. – №4. – С. 89-93.

25. Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом // Уральский медицинский журнал. – 2010. № 3. – С. 91-94.

26. Дрангой М.Г. Реабилитация после операции кесарева сечения и осложненных родов. – Litres, 2013. – 87 с.

27. Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001; №1. – 51-56.

28. Ежова Л.С., Могиревская А.О., Сметник В.П. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки канала шейки матки у больных с нарушением функции яичников // Акушерство и гинекология. – 1985. – №3. – С.69-71.

29. Ельцов-Стрелков В.И., Ермолова Н.П. Хирургическое лечение разрывов шейки матки с эктропионом слизистой оболочки цервикального канала // Акуш. и гинек. 1976. – № 9. – С. 59-62.

30. Ермолова Н.П. Реконструктивно-пластическая операция на шейке матки при рубцовой деформации методом расслоения: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М.,1977. – 20 с.

31. Иванова М.Н. Комплексное восстановительное лечение женщин после пластических операций на шейке матки: автореф. дис.... канд. мед. наук. Воронеж, 2012. – 19 с.

32. Иевлева Н.Ф., Чижова Г.В., Цыганков В.И. Морфометрическая

характеристика плоского и цилиндрического эпителия при воспалительных заболеваниях шейки матки // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2006. – №9 – С. 81-83.

33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Алдара.

34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вильпрафен®.

35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Далацин®, крем вагинальный.

36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иммуномакс.

37. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кондилин®.

38. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сумамед®.

39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тинидазол.

40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трихопол®, таблетки.

41. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юнидокс Солютаб®.

42. Информационный бюллетень ВОЗ №110, 2013.

43. Исаков В.А., Куляшова Л.Б., Березина Л.А., Нуралова И.В., Гончаров С.Б., Ермоленко Д.К. Патогенез, диагностика и терапия уrogenитального хламидиоза: Руководство для врачей/ Под редакцией А.Б. Жебуна, члена-корреспондента РАМН. – СПб., 2010. – 112 с.

44. Исаков В.А., Куляшова Л.Б., Березина Л.А., Сварваль А.В. Лабораторная диагностика уrogenитального хламидиоза // Terra Medica №1, 2013. – 13-21.

45. Исакова Л.М., Глущенко Н.Н., Мазур Л.А. Цитологические и морфологические особенности клеток слизистой оболочки цервикального канала в норме и при патологии. Лаб.дело. 1989. – №9. – С.44-48.
46. Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека // Вакцинация. – 2011; (1): 37-42.
47. Качалина О.В., Андосова Л.Д., Елисеева Д.Д., Засыпкина С.В., Микаилова Г.А. Современные подходы к диагностике и лечению ВПЧ ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (109). – С. 41-45.
48. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. / Москва: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 364 с.
49. Киселева Д.Д., Новикова Ю.А., Мельников Л.В., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты урогенитального хламидиоза в пензенской области. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки, 1 (29), 2014. – С. 90-98.
50. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
51. Ковалев М.И., Рохлина Е.В. Заболевания шейки матки: современные возможности хирургического лечения // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15. №3. – С. 53-62.
52. Кожные и венерические болезни (справочник). Под редакцией Иванова О.Л., Медицина, 1997, 350 с.
53. Кондриков Н.И. Современные классификации заболеваний шейки матки // Заболевания шейки матки. Клинические лекции. Под редакцией профессора В.Н. Прилепской. – М., 1997. – С.6-9.
54. Кочеровец В.И. Современные препараты клиндамицина и метронидазола в акушерстве и гинекологии. Учебное пособие, Санкт-Петербург. – 2013. – 72 с.
55. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских

мочеполовых органов и препараты для её коррекции. Учебное пособие, М. – 2012. – 72 с.

56. Красильников С.Э. Современная тактика ведения и лечения больных генитальной инфекцией при фоновых, предраковых заболеваниях и преинвазивном раке шейки матки: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Омск, 1999. – 22 с.

57. Кузнецова Л.Э. Особенности состояния шейки матки у женщин перименопаузального периода: автореф. дис.... канд. мед. наук. Душанбе, 2004. – 24 с.

58. Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Н.П., Обоскалова Т.А. Комплексная терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011; №6. – С.84-88.

59. Кузьмина И.Ю. Состояние цервикальной слизи у женщин с эрозиями // Сборник научных трудов Харьковского мединститута, 1990. – С. 74-76.

60. Липова Е.В. Альтернативные способы лечения бактериального вагиноза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 2. – С. 54-56.

61. Липова Е.В., Радзинский В.Е. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии // StatusPraesens. - 07/2012. – №2[8]. – С.27-34.

62. Ломоносов К. М., Горячкина М. В. Бактериальный вагиноз: мифы и реальность //Дерматология. – 2009. – №3. – С. 50-53.

63. Ломоносов К.М. Проблема бактериального вагиноза в практике дерматовенеролога // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – №1. – С.58-60.

64. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папилломы в канцерогенезе шейки матки // Современная онкология. – 2003; №1. – С. 7-10

65. Мазуровская О.П. Морфология некоторых патологических процессов шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. – Уфа, 1973 – 22 с.

66. Малова И.О. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по

ведению больных бактериальным вагинозом. – М., 2013. – 16 с.

67. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Кучеров В.А., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. – № 2. – С. 78-80.

68. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Сапрыкина О.А., Багирова М.О. Иммуные и микробиологические аспекты заболеваний шейки матки // Актуальные вопросы клинической медицины. – М. – 1993.

69. Маянский А.Н. Микробиология и клинические проявления хламидиозов. Вопросы диагностики в педиатрии, том 4, №5, 2012. - С. 10-19.

70. Межевитинова Е. А., Бровкина Т. В., Довлетханова Э. Р. Бактериальный вагиноз: как снизить число рецидивов? //Гинекология. – 2012. – №4. – С. 12-15

71. Минкина О.В. Генитальная папилломавирусная инфекция и возможность ее профилактики // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2007. Т. 1. – № 1. – С. 3-10.

72. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В. Кандидоз гениталий и бактериальный вагиноз в практике акушера-гинеколога //Проблемы медицинской микологии 2004 – Т. 6 №3. С. 18-24.

73. Молочков А.В. Иммунотерапия генитальной папилломавирусной инфекции // Лечащий врач. – 2009. № 5. – С. 37-41.

74. Молочков В., Кладова А., Балюра Е. Лечение остроконечных и гигантских кондилом // Врач. – 2010. № 1. – С. 70-72.

75. Молочков В.А. Инфекции, передающиеся половым путём. Клиника, диагностика, лечение. - М.: Медицина. –2006. – 634 с.

76. Молочков В.А. Урогенитальный хламидиоз. Бином. – 2006. – 208 с.

77. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение / Пособие для врачей. М.: Издательский дом «Русский врач». – 2004. – 35с.

78. Молочков В.А., Скирда Т.А., Алешкин В.А., Караулов А.В, Балюра Е.В., Молочкова Ю.В. К вопросу о лечении персистирующего урогенитального

хламидиоза // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2013.-N 4.- С.55-60

79. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манухин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2009; 8 (3). – С. 69-79.

80. Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте ( типовые случаи). Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. – 84 с.

81. Перламутров Ю.Н. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. – М., 2013. – 12 с.

82. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010; 1. – С. 46-48.

83. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Гинекология. – 2013. Т. 15. – № 5. – С. 7-12.

84. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Байрамова Г.Р., Фофанова И.Ю. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза. //Гинекология 2010 – Т. 12 №2. – С. 6-9.

85. Прилепская В.Н., Карелов А.К. Отчет о клиническом испытании радиохирургического прибора «Сургитрон» // Сб. статей и отзывов по радиохирургии. – М., 1998. – С. 17-18.

86. Рахматулина И.Р. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией. – М., 2013. – 17 с.

87. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

88. Резолюция XII Всероссийского съезда дерматовенерологов и

косметологов. – М.: 26-29 июня 2012.

89. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Руководство для практикующего врача. М., – 2005; ГЕОТАР-Медиа. – С. 193.

90. Роговская С., Подзолкова Н., Оламова А. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика // Врач. – 2010. – № 12. – С. 46-49.

91. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. – М.: Издательство «МедПресс». – 2001.

92. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. – Минск: Высшая школа, 2010. – 368 с.

93. Рыжов А.М. Диагностическая оценка цервикальной слизи // Медицинский алфавит. – 2010. Т. 3. – № 15. – С. 44-48.

94. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. – Н.Новгород: Издательство НГМА, 1998. – С. 150.

95. Сашкина А.Е. Комплексное восстановительное лечение женщин после пластических операций на шейке матки: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.

96. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Ефимов Б.А. и др. Современные принципы терапии урогенитального хламидиоза // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 20.

97. Справочник по прикладной статистике. В 2-х т. Т.1: Пер. с англ./ Под ред. Э.Ллойда, У.Лидермана, Ю.Н. Тюрина. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 510 с.

98. Стрельников А.П., Гольцов С.В., Бушин Е.В., Ермакова А.В. Хламидийная инфекция урогенитального тракта. – М.: Мед. книга, 2005. – С. 85-109.

99. Тарасюк А.Б., Звычайный М.А., Корнилова А.С., Пристоленко С.Ю., Осипова И.А. Способ выявления воспалительного процесса в цервикальном канале шейки матки у женщин с бесплодием // Патент на изобретение RUS

2424519 26.02.2009.

100. Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., Цыганкова О.Ю. Роль цервицитов в акушерско-гинекологической практике //Лечащий врач. – 2009, №10. - с. 24.

101. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотики? //Consilium Medicum 2011 – Т. 13 №6. – С. 37-41.

102. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 62-65.

103. Трубина Т.Б., Трубин В.Б., Глебова Н.Н. Акушерские травмы шейки матки – факторы риска фоновых и предраковых заболеваний // Материалы I Российского Конгресса «Генитальные инфекции и патология шейки матки». – 2004. – С. 80-81.

104. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Савинова Н.А. Диагностика патологических состояний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека, по структурным изменениям биологических жидкостей // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 41-49.

105. Трубникова Л.И., Шатохина С.Н., Вознесенская Н.В., Кожемятова И.В., Албутова М.Л. Морфологические маркеры цервикальной слизи у женщин с патологией шейки матки // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. Акушерство и гинекология. – М., 2009. – №5. – С.135.

106. Фирсова Т.А. Оптимизация тактики обследования и лечения женщин с патологией шейки матки на фоне климактерического синдрома: Автореф. дис....канд. мед. наук.-М.-2005, 25 с.

107. Фурман О.В. Цервикальная слизь как биомаркер фертильности // Science and education a new dimension: natural and technical science. Vol. 8, 2013. – С. 8-12.

108. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СОТИС, 1994. – С. 115-201.

109. Чурилов А.В., Кушнир С.В., Попандопуло А.Д. Сравнительный анализ результатов лечения рубцовых деформаций шейки матки // Таврический медико-биологический вестник. – 2011, том 14, №3. – С. 206-209.
110. Шапран М.В. Дифференцированная иммунокорректирующая терапия больных хроническим урогенитальным хламидиозом с учетом изменения функциональной активности клеток фагоцитарного звена: Автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.11. НГМА. Новосибирск, 2003. – 26 с.
111. Шеффе Г. Дисперсионный анализ: Пер. с англ. – 2-е изд. – М., 1980. – 512 с.
112. Электронный учебник по статистике. Статистический Портал StatSoft. URL: <http://www.statistica.ru/home/textbook/default.htm>.
113. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: Военно-медицинская академия, 2002. – 266 с.
114. Ячменев Н.П. Состояние шейки матки после ее разрыва в родах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. – 2008. – 24 с.
115. Ahmad W., Halim N.B.A, et al. An Application Of Box-Cox Transformation To Biostatistics Experiment Data. Journal of Bioscience, 19(1), 2008. p. 137-145. URL: <http://myais.fsktm.um.edu.my/6680/>.
116. Aistleitner K., Anrather D., Schott T., et al. Conserved features and major differences in the outer membrane protein composition of chlamydiae // Environ Microbiol. 2014 Sep 11.
117. Alfonsi G.A., Shlay J.C., Parker S., Neher J.O. Clinical inquiries. What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis? // Journal of Family Practice. – 2004. - Aug; 53(8):650-652.
118. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., Chen K.C., Eschenbach D., Holmes K.K. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // American Journal of Medicine. - 1983. - V. 74(1). - P. 14-22.
119. Austin M.N. et al. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole // J. Clin. Microbiol. – 2005. –

Vol. 43. – P. 4492-4497.

120. Barrett T.J., Stilbar J.D., et al. Genital warts – venereal disease // JAMA 1954;154(4):333-4.

121. Bennett S., Riley E.M. The statistical analysis of data from immunoepidemiological studies. J Immunol Methods 1992, 146:229-39.

122. Birner P., Schindl M., Stani J., et al. Hybrid capture based human papillomavirus typing in cervical screening compared to cytology and histology // Wien Klin Wochenschr. 2000 Sep 15;112(17):761-6.

123. Bohbot J.M, Lepargneur J.P. La vaginose en 2011: encore beaucoup d'interrogations // Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 40. - 2012. - 31–36.

124. Brown D., Schroeder J., Bryan J., et al. Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients // J. Clin. Microbiol. – 1999: 37: 3316-22.

125. Brunelli R., Papi M., Arcovito G., et al. Globular structure of human ovulatory cervical mucus // FASEB J. 2007 Dec;21(14):3872-6.

126. Carroll R.J., Ruppert D. On prediction and the power transformation family. Biometrika 68: 609–615.

127. Cauci S., Driussi S., Monte R., Lanzafame P., Pitzus E., Quadrifoglio F. Immunoglobulin A response against Gardnerella vaginalis hemolysin and solidase activity in bacterial vaginosis // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1998. - Vol. 178-3: 511-515.

128. Centers for Disease Control and Prevention. 2011 sexually transmitted diseases surveillance.

129. Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV). United Kingdom National Guideline on the Management of Anogenital Warts. - 2007.

130. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) (2000) Points to Consider on Switching Between Superiority and Non-Inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99.

131. Cornall A.M., Roberts J.M., Garland S.M., et al. Anal and perianal

squamous carcinomas and high-grade intraepithelial lesions exclusively associated with "low-risk" HPV genotypes 6 and 11 // *Int J Cancer* 2013;133(9):2253-8.

132. Curlin M., Bursac D. Cervical mucus: from biochemical structure to clinical implications // *Front Biosci (Schol Ed)*. - 2013 Jan 1;5: 507-15.

133. Debattista J., Timms P., Allan J., Allan J. Immunopathogenesis of chlamydia trachomatis infections in women. *Fertil Steril* 2003; 79:1273.

134. Dinh T.-H., Sternberg M., Dunne E.F., et al. Genital warts among 18-to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999-2004 // *Sex Transm Dis* 2008;35(4):357-60.

135. Easmon C.S., Hay P.E., Ison C.A. Bacterial vaginosis: a diagnostic approach // *Genitourin Med* 1992 April; 68: 134-8.

136. Effect Of Box-Cox Transformation On Genetic Parameter Estimation In Layers. URL: <http://ziraat.ege.edu.tr/~yakbas/yayin/sunumout/out10.pdf/>.

137. Embree J., Caliando J.J., McCormack W.M. Nonspecific vaginitis among women attending a sexually transmitted diseases clinic // *Sex Transm Dis* 1984;11:81-4.

138. Fahrbach K.M., Malykhina O., Stieh D.J., Hope T.J. Differential binding of IgG and IgA to mucus of the female reproductive tract // *PLoS One*. 2013 Oct 2;8(10):e76176.

139. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S., Gurrin L.C., Bradshaw C.S. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis // *Clin Infect Dis* 2008 December 1; 47: 1426-35.

140. Fethers K.A., Fairley C.K., Morton A., et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis // *J Infect Dis* 2009; 200: 1662-70.

141. Fischbach F., Petersen E.E., Weissenbacher E.R., et al. Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis // *Obstet Gynecol*. 1993 Sep;82(3):405-10.

142. Franco E.L., Villa L.L., Richardson H., Rohan T.E., Ferenczy A. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection // *New Developments in Cervical Cancer Screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science. - 1997:14-22.

143. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis // *N Engl J Med* 2005 November 3; 353: 1899-911.
144. Frohlich K.M., Hua Z., Quayle A.J., et al. Membrane vesicle production by *Chlamydia trachomatis* as an adaptive response // *Front Cell Infect Microbiol.* - 2014(4):73.
145. Gaelle Boncompain, et al. The Intracellular bacteria chlamydia hijack peroxisomes and utilize their enzymatic capacity to produce bacteria-specific phospholipids. *PloS one*, 2014; 1-9.
146. Garland S.M., Steben M., Sings H.L., et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16, and 18) vaccine // *J Infect Dis* 2009;199(6):805-14.
147. Garland S.M., Waddell R., Mindel A., Denham I.M., McCloskey J.C. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women // *Int J STD & AIDS* 2006;17:448-52.
148. Genser B., Cooper P.J., Yazdanbakhsh M., Barreto M.L., Rodrigues L.C. A guide to modern statistical analysis of immunological data. *BMC Immunol.* 2007;8:27. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2172/8/27>.
149. Godley M.J., Bradbeer C.S., Gellan M., et al. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts // *Genitourin Med* 1987;63:390-2.
150. Hariri S., Dunne E., Saraiya M., Unger E., Markowitz L. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 5: Human Papillomavirus. - VPD Surveillance Manual, 5th Edition, 2011.
151. Hay P., Patel S., Daniels D. UK national guideline for the management of bacterial vaginosis. - 2012.
152. Horner P.J., Boag F. 2006 UK national guideline for the management of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. London (UK): British Association of Sexual Health and HIV (BASHH); 2006.

153. Kägebein D., Gutjahr M., Große C., Vogel A.B., Rödel J., Knittler M.R. Chlamydia trachomatis-infected epithelial cells and fibroblasts retain the ability to express surface-presented major histocompatibility complex class I molecules // Infect Immun. 2014 Mar;82(3):993-1006.
154. Kamb M.L. Cervical cancer screening of women attending STD clinics / M.L. Kamb // Clinical Infectious diseases. 1995. Vol. 20. № 1: 98-103.
155. Khaskheli M., Baloch S., Baloch, A. S. Obstetrical trauma to the genital tract following vaginal delivery. J Coll Physicians Surg Pak, 2012 (22): 95-97.
156. Kjær S.K., Nam T.T., Sparen P., et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries // J Infect Dis 2007;196(10):1447-54
157. Klatt T.E., Cole D.C., Eastwood D.C., Barnabei V.M. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis // Journal of Reproductive Medicine. 2010;55(1-2): 55-61.
158. Klebanoff M.A., Schwebke J.R., Zhang J., Nansel T.R., Yu K.-F., Andrews W.W. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis // Obstetrics and Gynecology. - Volume 104, Issue 2, August 2004: 267-272.
159. Komericki P., Akkilic-Materna M., Strimitzer T., Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of genital warts // Sex Transm Dis 2011;38:216-8.
160. Koumans E.H., Markowitz L.E., Hogan V. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data // Clin Infect Dis 2002 October 15; 35(suppl 2): 152-72.
161. Koutsky L.A., Kiviar N.B. Genital human papillomavirus. In: Sexual Transmitted Diseases/ Ed. K. K. Holmes, et al. -3rd ed. - Mc.Growhill., 1999.
162. Lacey C.J.N. et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2013. - 27. - № 3. – C. 263-270.
163. Lanjouw E., et al. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. International journal of STD & AIDS 21.11 (2010): 729-737.

164. Lesaffre E. Equivalence, and Non-Inferiority Trials// Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2008;66(2):150-4.
165. Louise M. Hafner, Trudi A. Collet, Danica K. Hickey. Immune regulation of Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract// Immunostimulation. 2014: 177-208.
166. Low N., Cassell J.A., Spencer B., et al. Chlamydia control activities in Europe: cross-sectional survey. European Journal of Public Health. 2012;22(4):556-561.
167. Markos A.R. The concordance of Chlamydia trachomatis genital infection between sexual partners, in the era of nucleic acid testing // Sex Health. - 2005;2:23-24.
168. Mayberry-Carson K.J., Tober-Meyer B., Lambe D.W. Jr., Costerton J.W. An electron microscopic study of the effect of clindamycin therapy on bacterial adherence and glycocalyx formation in experimental Staphylococcus aureus osteomyelitis // Microbios. 1986;48(196-197):189-206.
169. McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD000262.
170. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Vigneswaran R., Jolley P.T., Harvey J.A., Bof A. et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (Gardnerella vaginalis): a randomised, placebo controlled trial // Br J Obstet Gynaecol 1997 December;104(12):1391-7.
171. McGuinness D., Bennett S., Riley E. Statistical analysis of highly skewed immune response data. J Immunol Methods 1997, 201:99-114.
172. Mena'rguez M., Pastor L. M., Odeblad E. Morphological characterization of different human cervical mucus types using light and scanning electron microscopy. Hum. Reprod. 2003 (18): 1782-1789.
173. Mylonas I. Female genital Chlamydia trachomatis infection: where are we heading? // Arch Gynecol Obstet. 2012;285:1271-85.
174. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial

vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation // *J Clin Microbiol.* 1991 Feb;29(2):297-301.

175. Oriel J. Natural history of genital warts // *Br J Vener Dis* 1971;47(1):1.

176. Osborne J.W. Improving your data transformations: Applying the Box-Cox transformation. *Practical Assessment, Research & Evaluation.* Vol. 15, Number 12, October, 2010. URL: <http://pareonline.net/pdf/v15n12.pdf>.

177. Paavonen J. Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract: state of the art // *Ann Med* 2012, 44(1):18-28.

178. Patel H., Wagner M., Singhal P., et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts // *BMC Infect. Dis.* – 2013; 13: 39.

179. Patel R.V., Yanofsky V.R., Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review // *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(6):25.

180. Pirotta M., Stein A.N., Conway E.L., et al. Genital warts incidence and healthcare resource utilisation in Australia // *Sex Transm Infect* 2010;86(3):18-16.

181. Reid G., et al. The rationale for probiotics in female urogenital healthcare // *Med Gen Med* 2004;6(1):49.

182. Rours G.I., et al. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study // *Eur J Epidemiol.* 2011;26(6): 493-502.

183. Sarah C. Woodhall, Katherine M.E. Turner, Gwenda Hughes. Maximising the effectiveness of the National Chlamydia Screening Programme in England: should we routinely retest positives?. *Sexually transmitted infections*, 89(1), 2013: 2-3.

184. Schmitt C., Sobel J.D., Meriwether C. Bacterial vaginosis: treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole // *Obstet Gynecol.* 1992 Jun;79(6):1020-3.

185. Sherrard J., Donders G., White D., et al. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *Int J STD AIDS* 2011; 22:421.

186. Sherrard J., Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly

used clinic-based treatments for external genital warts // *Int J STD & AIDS* 2007;18:365-8.

187. Shi H., Zhang X., Ma C., et al. Clinical analysis of five methods used to treat condylomata acuminata // *Dermatology*. - 2013;227(4):338-45.

188. Singh M., Chaudhry P., Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors // *J Endocrinol*. - 2011 Jul; 210(1): 5-14.

189. Siqueira L.M. Chlamydia infections in children and adolescents // *Pediatrics in Review* 35(4). - 2014: 145-154.

190. Stanley M.A. Immune responses to human papilloma viruses // *Indian J Med Res*. - 2009 Sep; 130(3): 266-76.

191. Statistical Principles for Clinical Trials, E9// International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf).

192. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet Gynecol* 2005 November; 106: 1013-23.

193. Tatti S., Bornstein J., Prendiville W. Colposcopy: A global perspective: introduction of the new IFCPC colposcopy terminology // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. - 40(2). - 2013: 235-250.

194. Ulcova-Gallova Z. Immunological and physicochemical properties of cervical ovulatory mucus // *J Reprod Immunol*. - 2010 Nov; 86(2): 115-21.

195. Vaca M., Guadalupe I., Erazo S., et al. High prevalence of bacterial vaginosis in adolescent girls in a tropical area of Ecuador // *BJOG* 2010 January; 117: 225-8.

196. Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G., et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol* 2004 April 21; 4: 16.

197. Wallin K.L., Wiklund F., Luostarinen T. et al. A population-based

prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. *Int. J. Cancer*. 2002; 101: 371-374.

198. Wen L., Estcourt C., Simpson J., et al. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? // *Sex Transm Infect* 1999;75(5):312-6.

199. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis // *Sexually Transmitted Infections*. 2004; 80: 8-11.

200. Yang C.-J., Liu S.-X., Liu L.-B., et al. Holmium laser treatment of genital warts: an observational study of 1500 cases. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 136-8.

201. Yang J., Pu Y., Zeng Z., Yu Z., Huang N., Deng Q. Interferons for the treatment of genital warts: a systematic review // *BMC Infectious Diseases* 2009;9: 156.

202. Yen S., Shafer M.A., Moncada J., Campbell C.J., Flinn S.D., Boyer C.B. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military // *Obstet Gynecol* 2003 November; 102: 927-33.

203. Zhou X.-H., Obuchowski N.A., Mcclish D.K. Statistical methods in diagnostic medicine. Second Edition. 2011. - 572 c. URL: <http://ru.scribd.com/doc/145802708/Statistical-Methods-in-Diagnostic-Medicine>.

## Приложение 1. План проведения статистического анализа

В процессе наблюдения за субъектами (пациентками) имела место динамика (то есть состояние субъектов менялось более чем два раза). Поэтому описание и сравнение групп пациенток проводилось несколько раз (для заданных моментов времени) в рамках конкретных задач сравнения.

Структура статистического эксперимента в данном случае представлена на рис. 48.

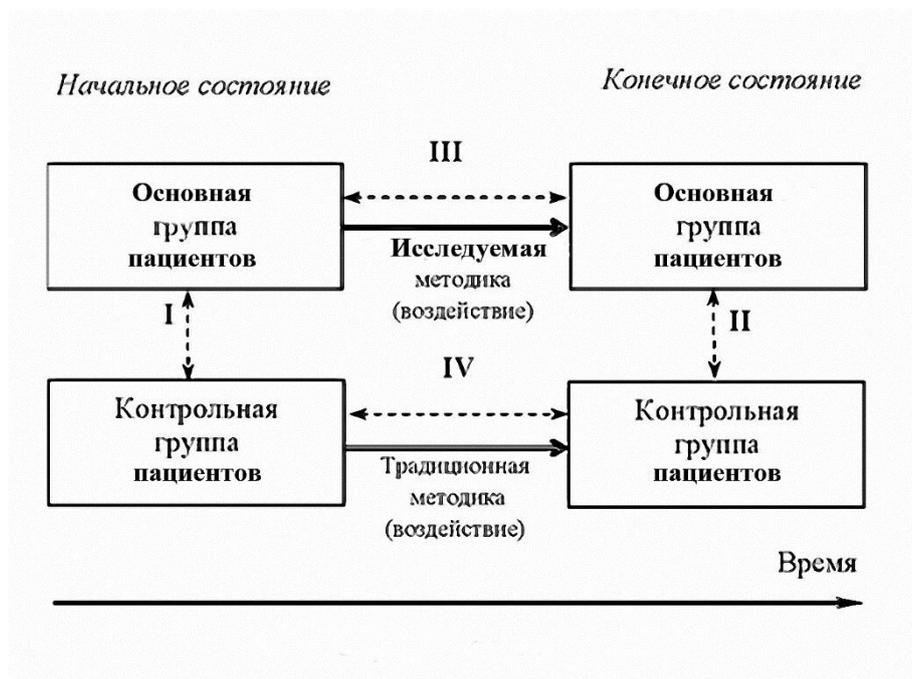


Рис. 48. Структура статистического эксперимента

Констатации (в результате сравнения III на рис. 48) различий начального и конечного состояний (динамики) основной группы недостаточно – аналогичные изменения происходили и с контрольной группой, что было установлено сравнением IV.

В интересах сравнения методик лечения по каждому интересующему показателю применительно к каждому этапу наблюдения необходимо было сформировать по 3 выборки (одна – для основной группы, две другие – для двух контрольных групп)<sup>18</sup>.

В настоящем исследовании применялся следующий план проведения

<sup>18</sup> Распределение пациенток по группам описано в подразделе 3.4

статистического анализа:

1. Исходя из требований Протокола исследования, задается уровень статистической значимости.
2. Определяется перечень показателей, подлежащих статистическому анализу.
3. Выявляется вид данных, к которому относятся выбранные показатели.
4. При необходимости формируются группы показателей, подлежащих совместному анализу.
5. Для количественных данных применяется описательная (дескриптивная) статистика.
6. Для количественных данных проверяется гипотеза о нормальном законе распределения.
7. Для количественных данных, относящихся к показателям эффективности, в случае если гипотеза о нормальном законе распределения отвергается, то применяется трансформация данных с помощью метода Бокса-Кокса и повторно проверяется гипотеза о нормальном законе распределения.

Далее применительно к каждому показателю выполнялись следующие действия:

8. Формулируется частная задача статистического исследования в виде статистической гипотезы.
9. Выбирается статистический тест, подходящий для проверки этой статистической гипотезы.
10. Определяется область допустимых значений, критическая область, а также критическое значение статистического критерия.
11. Вычисляется фактическое значение статистического критерия и проверяется испытуемая гипотеза на основе сравнения фактического и критического значения критерия, и в зависимости от результатов проверки гипотеза принимается либо не принимается.

## Приложение 2. Проверяемые статистические гипотезы и применяемые статистические методы

Наименование показателей	Возможный диапазон изменения показателей	Проверяемые статистические гипотезы (H <sub>0</sub> – нулевая, H <sub>1</sub> – альтернативная)	Статистический метод сравнения
<b>1. КАЧЕСТВЕННЫЕ (КАТЕГОРИАЛЬНЫЕ)</b>			
<b>1.1. Номинальные</b>			
–	–	H <sub>0</sub> : распределение признака в первой выборке не соответствует распределению признака во второй выборке. H <sub>1</sub> : распределение признака в первой выборке соответствует распределению признака во второй выборке	Непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) сравнения двух независимых выборок – двусторонний тест («two-tailed»)
<b>1.2. Бинарные (дихотомические)</b>			
Признак наличия у пациентки рецидива	есть - нет	H <sub>0</sub> : две исследуемые бинарные выборки отобраны из генеральных совокупностей с разной частотой встречаемости изучаемого эффекта. H <sub>1</sub> : две исследуемые бинарные выборки отобраны из генеральных совокупностей с одинаковой частотой встречаемости изучаемого эффекта	Точный критерий Фишера (Fisher's Exact Test) – двусторонний тест («two-tailed»)
<b>1.3. Порядковые</b>			
–	–	H <sub>0</sub> : распределение признака в первой выборке не соответствует распределению признака во второй выборке. H <sub>1</sub> : распределение признака в первой выборке соответствует распределению признака во второй выборке	Непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) сравнения двух независимых выборок – двусторонний тест («two-tailed»)

Наименование показателей	Возможный диапазон изменения показателей	Проверяемые статистические гипотезы (H <sub>0</sub> – нулевая, H <sub>1</sub> – альтернативная)	Статистический метод сравнения
<b>2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ</b>			
<b>2.1. Интервальные</b>			
Уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) в разных группах	в зависимости от показателя	H <sub>0</sub> : распределение признака в первой выборке не соответствует распределению признака во второй выборке. H <sub>1</sub> : распределение признака в первой выборке соответствует распределению признака во второй выборке	Непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) сравнения двух независимых выборок – двусторонний тест («two- tailed»)
Уровень иммуноглобулинов (IgA, sIgA, IgG, IgM) в двух разных группах	в зависимости от показателя		
Показатели физико-биологических свойств цервикальной слизи в двух разных группах	в зависимости от показателя		
Уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) в трех разных группах	в зависимости от показателя	H <sub>0</sub> : средние значения исследуемого показателя в группах различаются. H <sub>1</sub> : средние значения исследуемого показателя в группах не различаются	Непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA)
Уровень иммуноглобулинов (IgA, sIgA, IgG, IgM) в трех разных группах	в зависимости от показателя		
Уровни провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов до лечения и после	в зависимости от показателя	H <sub>0</sub> : распределение признака в первой выборке не соответствует распределению признака во второй выборке. H <sub>1</sub> : распределение признака в первой выборке соответствует распределению признака во второй выборке	Непараметрический T-критерий Вилкоксона сравнения двух связанных выборок с парными измерениями - двусторонний тест («two- tailed»)

<b>Наименование показателей</b>	<b>Возможный диапазон изменения показателей</b>	<b>Проверяемые статистические гипотезы (H<sub>0</sub> – нулевая, H<sub>1</sub> – альтернативная)</b>	<b>Статистический метод сравнения</b>
Признак наличия у пациентки рецидива (повизитно накопленным итогом)	есть – нет	H <sub>0</sub> : средние значения исследуемого показателя повизитно различаются. H <sub>1</sub> : средние значения исследуемого показателя повизитно не различаются	Непараметрический дисперсионный анализ Фридмана (Friedman ANOVA) для анализа нескольких связанных выборок
Количество пациенток с рецидивами (в двух разных группах)	0-43	H <sub>0</sub> : две исследуемые бинарные выборки отобраны из генеральных совокупностей с одинаковой частотой встречаемости изучаемого эффекта. H <sub>1</sub> : две исследуемые бинарные выборки отобраны из генеральных совокупностей с разной частотой встречаемости изучаемого эффекта	Непараметрический тест – точный критерий Фишера (двусторонний тест)
<b>2.2. Относительные</b>			
Частота исходов лечения без рецидивов (в двух разных группах)	0-100%	H <sub>0</sub> : две исследуемые бинарные выборки отобраны из генеральных совокупностей с одинаковой частотой встречаемости изучаемого эффекта. H <sub>1</sub> : две исследуемые бинарные выборки отобраны из генеральных совокупностей с разной частотой встречаемости изучаемого эффекта	Непараметрический тест – точный критерий Фишера (двусторонний тест)
Частота исходов лечения без рецидивов (в трех разных группах)	0-100%	H <sub>0</sub> : три исследуемые бинарные выборки отобраны из генеральных совокупностей с разной частотой встречаемости изучаемого эффекта H <sub>1</sub> : три исследуемые бинарные выборки отобраны из генеральных совокупностей с разной частотой встречаемости изучаемого эффекта	Непараметрический тест – критерий Хи-квадрат Пирсона (двусторонний тест)