

На правах рукописи

ИОНОВА Евгения Владимировна

**ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ В
ДИАГНОСТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Боровкова Людмила Васильевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
кафедра акушерства, гинекологии и
перинатологии ФПК и ППС,
профессор

Мингалева Наталия Вячеславовна

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России,
кафедра акушерства и гинекологии
лечебного факультета, профессор

Минкина Галина Николаевна

Ведущая организация - государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов ____ минут на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г.Иваново, ул. Победы, д.20

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России: www.niimid.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время рост заболеваний шейки матки является одной из наиболее серьёзных медицинских и социальных проблем здравоохранения в связи с высокой частотой малигнизации доброкачественных поражений шейки матки. По данным разных авторов, чтобы на месте доброкачественных изменений шейки матки появились признаки злокачественной трансформации требуется от 7 до 12 лет, частота перехода CIN в рак *in situ* варьирует от 40 до 64% [Димитриади Т.А., 2020; Ашрафян Л.А. и др. 2019; Леонов М.Г., 2019].

Несмотря на хорошо изученные аспекты этиологии и патогенеза, а также разработку новых методов диагностики и лечения, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женского населения в возрастной группе 30 -59 лет рак шейки матки занимает 2 место и составляет 10,5% всех злокачественных новообразований [Каприн А.Д., 2020]. В период с 2006 года по 2019 год в России абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования шейки матки выросло с 12814 до 17503 новых случаев, каждый второй заканчивается смертью пациентки [Каприн А.Д., 2020]. Частота выявления запущенных стадий рака шейки матки среди женщин репродуктивного возраста увеличилась на 32,9% [Каприн А.Д., 2020].

Актуальность проблемы связана не только с ростом заболеваемости раком шейки матки, но и существенным «омоложением», то есть каждый четвертый рак шейки матки диагностируется в возрастной группе от 15 до 39 лет, а 42,4% выявленных CIN II - CIN III приходятся на ранний репродуктивный возраст до 35 лет [Литвинова Е.С. и др., 2019, Данькина И.А. и др. 2017; Дуфинец И.Е., 2019; Кириллина М.П., 2019].

Основной профилактикой злокачественной трансформации доброкачественных заболеваний шейки матки является их раннее выявление, однако именно на этом этапе рутинные методы диагностики проявляют недостаточную эффективность. В настоящее время в практическом здравоохранении для диагностики заболеваний шейки матки используют цитологическое исследование мазков с влажной части шейки матки и из цервикального канала (чувствительность 55-74%, специфичность 65-70%), расширенную кольпоскопию (чувствительность 60-80%, специфичность 40-50%), ВПЧ - тестирование (чувствительность 68-88%, специфичность 68-97%). Несмотря на их высокую информационную значимость, частота раннего выявления рака не увеличивается [Сушинская Т.В, 2020; Кириллина М.П. и др., 2020; Прендивел У. и др., 2020; Дуванский Р.А. и др., 2019; Прилепская В.Н. и др., 2019; Карахалис Л.Ю. и др., 2019].

Очевидно, что внедрение дополнительных диагностических методик, отличающихся простотой применения, высокой чувствительностью и специфичностью, позволит повысить эффективность выявления потенциально обратимых эпителиальных изменений, снизить количество необоснованных инвазивных лечебно-диагностических манипуляций.

Степень разработанности темы исследования

В литературе последних лет имеются публикации о положительных результатах применения инфракрасной спектроскопии (ИК - спектромерии) в диагностике различных групп заболеваний. Проведены исследования применения инфракрасной спектроскопии для дифференциации нормальных и злокачественных клеток при заболеваниях кожи [Гаранина О.В., 2020], мочевого пузыря [Трушин А.А., 2017], пищевода [Huang S. [et al.], 2014], желудка [Sheng D. [et al.], 2013; Li Q. [et al.], 2013], толстой кишки [Chen H. [et al.], 2015], легких [Andrei A. V. [et al.], 2015], костей [Николаенко А.Н., 2014], для диагностики нарушений функции печени [Каприн А.Д, 2016; Кляритская И.Л., 2017], опоясывающего герпеса [Сироджидиновна И.М., 2019]

Jusman Y. и соавторы (2012г.) исследовали методом ИК-спектроскопии образцы ткани шейки матки, полученные при биопсии. На основании спектральных данных разработан алгоритм для определения нормальных клеток, LSIL и HSIL. По мнению авторов, хотя эти результаты обнадеживают, необходимы дальнейшие исследования, прежде чем он может быть использован в качестве инструмента для скрининга рака шейки матки.

Нижегородские ученые впервые применили метод инфракрасной спектроскопии сыворотки крови для диагностики гинекологических заболеваний. Д.В. Першин (2008г.) выявил комплексы характеристических спектров поглощения сыворотки крови для диагностики эндометриодных кист яичников (1080/940, 1230/1140, 1040/1180, 1070/1010, 1040/1010 см^{-1}), истинных доброкачественных опухолей яичников и ретенционных образований яичников невоспалительной природы (1070/940, 1040/1180, 1120/1010, 1040/940, 1250/1190, 1040/1090 см^{-1}), злокачественных опухолей яичников (1070/940, 1040/1180, 1120/1010, 1040/ 940, 1250/1190, 1040/1190 см^{-1}).

В.О. Ершова (2009г.) в своих исследованиях определила комплексы характеристических спектров поглощения сыворотки крови при диагностике заболеваний эндометрия: при гиперплазии (1090/940, 1040/1190, 1040/940 см^{-1}), при раке эндометрия (1070/1090, 1230/1140, 1290/1190 см^{-1}).

Метод ИК-спектрометрия сыворотки крови для диагностики доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки (CIN I, CIN II, CIN III) ранее не применялся. Все вышеперечисленное определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: дать научное обоснование возможности включения метода инфракрасной спектрометрии сыворотки крови в комплексную раннюю диагностику доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки.

Задачи исследования

1. Выявить клинически значимые факторы, влияющие на развитие доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки.
2. Определить диагностические комплексы характеристических спектров поглощения сыворотки крови методом ИК-спектрометрии для диагностики доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки (CIN I, CIN II, CIN III, верифицированных морфологически).
3. Сравнить чувствительность и специфичность инфракрасной спектрометрии сыворотки крови, жидкостного цитологического исследования мазков с поверхности шейки матки и расширенной кольпоскопии для ранней диагностики доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки (CIN I, CIN II, CIN III, верифицированных морфологически).
4. Определить зависимость значений комплексов характеристических спектров поглощения сыворотки крови при доброкачественных и предраковых заболеваниях шейки матки (CIN I, CIN II, CIN III, верифицированных морфологически) от наличия бактериально - вирусных агентов, уровня онкобелка p16.
5. Разработать алгоритм ранней диагностики доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки (CIN I, CIN II, CIN III, верифицированных морфологически).

Научная новизна исследования

1. Впервые для диагностики доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки (CIN I, CIN II, CIN III, верифицированных морфологически) применялся метод ИК-спектрометрии сыворотки крови.
2. Впервые установлены диагностические комплексы характеристических частот инфракрасного спектра поглощения сыворотки крови при заболеваниях шейки матки.
3. Впервые установлено, что инфракрасный спектр поглощения сыворотки крови обладает самостоятельной диагностической ценностью в ранней дифференциальной диагностике заболеваний шейки матки.

4. Впервые предложен способ ранней диагностики заболеваний шейки матки, как малоинвазивный метод, позволяющий определить показания для радиоволновой эксцизии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дополнены и расширены существующие теоретические представления о применении метода ИК – спектрометрии в медицине: установлены диагностические комплексы характеристических частот инфракрасного спектра поглощения сыворотки крови при заболеваниях шейки матки.

В клиническую практику предложен новый способ ранней диагностики заболеваний шейки матки (CIN I, CIN II, CIN III, верифицированных морфологически) методом ИК-спектрометрии сыворотки крови.

Применение разработанного способа позволяет значительно сократить гипердиагностику заболеваний шейки матки. Получить значительный экономический эффект за счёт сокращения объёма обследования.

Разработан алгоритм ранней диагностики заболеваний шейки матки в женских консультациях и гинекологических стационарах.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в 2010-2017 г.г. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжского исследовательского медицинского университета» Минздрава России во II-ом гинекологическом отделении ГБУЗ НО «Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко» г. Нижнего Новгорода (главный врач Миронов Н.Н.), женской консультации № 10 в структуре ГБУЗ НО «Родильный дом № 4 им. А.Ф. Добротиной» г. Нижнего Новгорода (главный врач Биткина Э.Н.).

В настоящей работе представлен ретроспективный анализ результатов обследования 170 женщин, наблюдавшихся в рамках данного исследования.

Пациенткам проводили сбор жалоб, анамнеза, общеклинические, гинекологические и специальные методы исследования: жидкостная цитология с иммуноцитохимическим исследованием онкомаркера p16, расширенная кольпоскопия, ИК-спектрометрия сыворотки крови; «Фемофлор-13»; обследование на ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе типирование ВПЧ, определение вирусной нагрузки, уровня белков Е6 и Е7 цервикальной слизи.

На основе полученных результатов пациентки были разделены на две группы.

В I группу (группа контроля) вошли 50 женщин с отсутствием гинекологических заболеваний.

Во II группу (основная группа) – 120 пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки, носителей ВПЧ 16, 18 типов. На основании гистологического исследования биоптата шейки матки и наличия белка p16 в иммуноцитохимическом исследовании пациентки группы II были разделены на следующие подгруппы: IА – CIN I (n= 40), группа IВ – CIN II p16-негативных (n= 40), группа IС – CIN II p16-позитивных и CIN III (n= 40).

Критерием включения пациенток в группу контроля было отсутствие заболеваний шейки матки, подтвержденное при обследовании.

Основным критерием включения пациенток в группу с заболеваниями шейки матки являлось выявление гистологически верифицированных CIN I, CIN II или CIN III и носительство ВПЧ 16 и 18 типов.

Критериями исключения – отказ женщин проходить все этапы обследования, беременность и лактация, злокачественные новообразования шейки матки.

Клинические методы. При сборе анамнеза у обследуемых женщин обращалось внимание на особенности преморбидного фона, сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания, перенесённые детские инфекции. Оценивался средний возраст наступления менархе, особенности менструального цикла и его нарушения, возраст начала половой жизни, количество половых партнёров, наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путём, особенности репродуктивной функции: число беременностей, их течение и исход.

Для определения гинекологического статуса проводился осмотр наружных половых органов, исследование шейки матки с помощью зеркал, бимануальное исследование.

Лабораторные методы. Для исследования биоценоза влагалища применяли метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием реагентов «Фемофлор» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Виды биоценозов классифицировались по Е.Ф. Кира с дополнением М.А. Гомберга, 2019.

Материал для традиционного мазка на онкоцитологию забирался цитощеткой «Юнона» (Simurg, РБ). Окраска препарата осуществлялась по методике Паппенгейма. Микроскопию проводили на световом микроскопе (NIKON Eclipse E400, Южная Корея).

Материал для жидкостной цитологии с иммуноцитохимическим исследованием онкомаркера p16 забирался комбинированной цервикальной щеточкой «Rovers Cervex-Brush Combi» (Роверс Медикал Девайсез Б.В., Нидерланды) с поверхности влагалищной части шейки матки и цервикального канала. Для приготовления и окраски мазков

использовалось оборудование BD SurePath™ Liquid-based Pap Test (Роверс Медикал Девайсез Б.В., Нидерланды). Оценка результатов проводилась согласно классификационной системе Папаниколау в соотношении с классификацией Бетесда с дополнением 2015г.

Обследование пациенток на ВПЧ высокоонкогенного типа проводилось методом ПЦР (АмплиСенс ВПЧ-скрин ЕР, Интерлабсервис, Россия). При обнаружении вируса этим пациенткам дополнительно определяли количественную концентрацию ДНК ВПЧ методом двойной геной ловушки – Digene Hybrid Capture System II (НС II) (Digene, Silver Springs, США).

Пациенткам с ВПЧ 16 и 18-го типов в цервикальных пробах определяли онкобелки Е6 и Е7. Иммуноферментный анализ осуществлялся с применением тест-системы "Е7-ВПЧ-16/18-ДИАГНОСТ" (ОАО "Биомед", Россия) согласно инструкции производителя.

Функциональные методы. Всем пациенткам проводилась расширенная кольпоскопия на «CARL ZEISS 150FC» (Carl Zeiss Group, Германия) при 15-30 кратном увеличении с применением 3% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя. При оценке кольпоскопической картины использовали классификацию, предложенную Номенклатурным Комитетом Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (IFCPC), одобренную на 14 Всемирном Конгрессе IFCPC (Рио-де-Жанейро, 2011г.).

Всем группам обследуемых выполнялось спектрометрическое исследование сыворотки крови на инфракрасном Фурье-спектрометре (ФМС1201, Россия) с фотометрической погрешностью 0,2%, что обеспечивает высокую точность и объективность ИК-спектрометрии.

Изменения количественных соотношений веществ в метаболизме ткани шейки матки, регистрируемые при ИК-спектрометрии сыворотки крови, служили параметрами для формирования трехмерного диагностического критерия. Инфракрасные спектры подвергались математическому анализу. Данные спектрограммы оцифровывались в полосах поглощения 1170, 1165, 1150, 1140, 1100, 1070, 1040, 1025 см⁻¹. После многовариантных расчетов ИК-параметров и сопоставления полученных результатов с верифицированными диагнозами были получены трехмерные диагностические ИК-спектрометрические критерии в виде многогранников в ортогональной системе координат (X, Y, Z) для женщин с отсутствием гинекологических заболеваний и CIN I, CIN II p16-негативных, CIN II p16-позитивных и CIN III). По координатным осям (X, Y, Z) откладывались величины трех ИК-параметров, определенных в результате многовариантных расчетов методом дискриминантного анализа, основанного на

определении канонических направлений в исходном пространстве признаков (ИК-параметров), удовлетворяющих критерию максимального отношения дисперсии распределений ИК-параметров между образцами к дисперсии внутри образцов и дающих оптимальное разделение дифференцируемых заболеваний. За ИК-параметр принималось отношение высоты одного пика ($A(J)$) полосы поглощения, соответствующей частоте (J), к высоте другого пика ($A(I)$) полосы поглощения, соответствующей частоте (I).

Морфологические методы исследования. Участки шейки матки для гистологического исследования получали методом радиоволновой эксцизии на аппарате "Surgitron Dual EMC 90" (Ellman International, Inc., США). Трактовка гистологических заключений осуществлялась в соответствии с гистологической классификацией опухолей женских половых органов (ГКО, 1994).

Математическая обработка. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Stat Soft, США) согласно О.Ю. Ребровой. Принадлежность к нормальному распределению проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для нормально распределённых величин данные представлялись в виде $M \pm \sigma$ (где M – среднее значение, а σ – стандартное отклонение), при отличии распределения от нормального данные представлялись в виде Медиана [Межквартильный интервал], качественные данные в виде $p \pm \sigma\%$ (где p - процентная доля, σ - стандартное отклонение процентной доли). Для исследования различий нормально распределённых величин использовался критерий Стьюдента, при отличии распределения от нормального – Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовался критерий Хи-квадрат или точного критерия Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Инфракрасная спектрометрия сыворотки крови является более информативным методом дифференциальной диагностики заболеваний шейки матки в сравнении с ранее применяемыми методами исследования (цитологическое исследование, расширенная кольпоскопия, ВПЧ - тестирование). Чувствительность ИК-спектрометрии (95%) в диагностике заболеваний шейки матки превосходит данный показатель при цитологическом (67%) и кольпоскопическом (63%) методах исследования. Диагностическая точность инфракрасной спектрометрии сыворотки крови - 90%, специфичность – 92%.

2. Применение метода инфракрасной спектроскопии сыворотки крови на этапе обследования женщин в женской консультации позволит минимизировать инвазивные лечебно-диагностические вмешательства на 25%.

Внедрение результатов в практику

Разработанный способ диагностики заболеваний шейки матки и положительном ВПЧ-тесте прошёл предрегистрационные испытания в гинекологической клинике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал на всех этапах диссертационного исследования. Диссертант лично курировал пациенток на стационарном и амбулаторном этапе в гинекологическом отделении и женской консультации. Лично автором проведён анализ медицинской документации (амбулаторных и стационарных карт обследованных женщин) с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения. Выполнен анализ современной литературы, статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Результаты научной работы представлены автором в виде докладов на конференциях и публикациях.

Апробация работы

Результаты работы доложены на XVII Нижегородской сессии молодых учёных (г. Дзержинск, 2012 г.), на Международной научной конференции «Современная клиническая медицина: изучение этиологии патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения» (г. Москва, 2013 г.), на II Международной научной конференции «Теоретические и практические аспекты современной науки» (г. Белгород, 2014 г.), на Международной конференции «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2017» (г. Санкт –Петербург, 2017 г.). Получен диплом за лучший доклад на VII международной научной конференции молодых учёных-медиков (г. Курск, 2013 г.), диплом победителя I Всероссийской XII Ежегодной научной сессии молодых учёных и студентов с международным участием «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (г. Нижний Новгород, 2013 г.), диплом за лучший постерный доклад

на Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (г. Санкт-Петербург, 2014 г.), диплом за II место в конкурсе «М.Е.Д.И.К.- Онкология» (г. Нижний Новгород, 2013 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 7 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста, состоит из введения с описанием материалов и методов исследования, обзора литературы, 3 глав, представляющих собственные результаты, осуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 146 источников, из них 63 - зарубежных. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 22 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Проанализированы клинические данные 170 женщин (50 женщин с отсутствием заболеваний шейки матки, 120 с заболеваниями шейки матки).

В зависимости от результатов обследования пациентки были разделены на группы: в контрольную группу (группа I) вошли 50 женщин с отсутствием заболеваний шейки матки на момент обследования, в основную группу (группа II) - 120 пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки, носители ВПЧ 16, 18 типов. На основании гистологического исследования биоптата шейки матки и наличия белка p16 в иммуноцитохимическом исследовании пациентки группы II были разделены на подгруппы: IIА – CIN I (n= 40), группа IIВ – CIN II p16-негативных (n= 40), группа IIС – CIN II p16-позитивных и CIN III (n= 40).

Анализ данных показал, что по таким характеристикам, как социальное положение, антропометрические показатели, возраст женщин, возраст наступления менархе и особенностям менструальной функции, экстрагенитальным заболеваниям в анамнезе, различий в группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

По возрастному показателю пациентки во всех группах распределились следующим образом: средний возраст женщин контрольной группы составил $36,9 \pm 1,87$ лет (от 18 до

55 лет), в подгруппе CIN I – $36,77 \pm 1,89$ года (от 18 до 55 лет), в подгруппе CIN II p16-негативных – $36,72 \pm 1,45$ (от 19 до 56 лет), в подгруппе с CIN II p16-позитивных и CIN III – $36,95 \pm 1,83$ года (от 19 до 56 лет). В каждой исследуемой группе преобладали пациентки в возрасте от 22 до 45 лет. При сравнении между группами статистически значимой разницы в среднем возрасте женщин выявлено не было ($p \geq 0,05$).

Анализ репродуктивной функции обследованных показал, что у женщин II группы по сравнению с I группой в анамнезе достоверно чаще имели место роды через естественные родовые пути и искусственных абортов в сроке беременности до 12 недель, что свидетельствует о травматизации шейки матки ($p < 0,05$). Ранее многими авторами было установлено, что у каждой седьмой женщины заболевания шейки матки возникают на фоне выраженной деформации шейки матки, т.к. нарушается трофика и иннервация тканей [Холмуродова А.Ш., 2020; Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Ахматханов Х.У., 2019]

По возрасту начала половой жизни женщин статистически значимые различия получены между I и II группами. Ранний половой дебют до 17 лет отмечался чаще (52,5 – 55% случаев) у пациенток с заболеваниями шейки матки (группа II) по сравнению с группой контроля (группа I) ($p < 0,05$). В контрольной группе преобладало (24%) более позднее начало половой жизни (после 25 лет) ($p < 0,05$). Полученные результаты сопоставимы с данными Леонова М.Г. (2019г.), К. В. Марочко (2017г.), когда возраст сексуального дебюта до 18 лет преобладает над более поздним началом половой жизни при заболеваниях шейки матки. Авторы отмечают связь между физиологическими особенностями строения цервикального эпителия молодых женщин и чувствительностью к повреждающему действию инфекционных агентов.

Также нами установлено, что число половых партнёров у женщин с заболеваниями шейки матки (группа II) значительно больше, чем в контрольной группе (группа I) ($p < 0,05$). В основной группе при сравнении подгрупп между собой у каждой второй пациентки было три и более половых партнёров (IIA - 62,5%, IIB - 57,5 % и IIIC - 67,5%) статистически значимых различий между подгруппами не наблюдалось ($p > 0,05$). Полученные результаты, которые согласуются с данными многих авторов, подтверждают, что раннее начало половой жизни и смена половых партнёров (три и более) являются факторами риска развития заболеваний шейки матки [Аттоева Д.И. и др., 2021; Шпаковская Я.А., 2020]

В структуре гинекологических заболеваний в анамнезе чаще встречались хронические воспалительные заболевания матки и придатков, которые отмечает практически каждая четвертая женщина (22,5 – 25%) основной группы ($p < 0,05$). В подгруппах II группы

отмечалась тенденция к увеличению частоты гинекологических заболеваний в подгруппе CIN II p16-позитивных и CIN III.

Таким образом, полигамность половых связей, гинекологические воспалительные заболевания половых органов в анамнезе являются способствующими факторами к возникновению заболеваний шейки матки.

Анализ данных показал, что специфическая клиническая картина заболеваний шейки матки практически отсутствовала, жалоб не предъявляли 108 (90%) женщин с заболеваниями шейки матки. Как показывают исследования В.П. Козаченко [2018г.] и других авторов, клиническая триада признаков (боли, бели, кровотечения) появляется при распространённом опухолевом процессе, доброкачественные заболевания шейки матки чаще протекают бессимптомно.

В ходе исследования нарушение биоценоза влагалища определялось у 112 (93,3%) женщин основной группы. Практически у каждой второй женщины (76,6%) выявлен дисбиоз влагалища, в подгруппе с CIN I преобладал воспалительный тип мазка, что сопоставимо с данными Т.А. Димитриади (2020г.).

При обследовании женщин с заболеваниями шейки матки на условно-патогенную флору доминирующее положение занимают *Ureaplasma urealiticum* (35%) и *Candida albicans* (30%), смешанные формы регистрировались значительно реже. Полученные результаты согласуются с результатами исследований М.К. Мухаммадиева (2020г.).

Все пациентки были обследованы на ВПЧ высокоонкогенных типов методом полимеразной цепной реакции. В группе контроля (группа I) инфицированных женщин не было. У пациенток основной группы в 100% случаев выявили ВПЧ высокоонкогенных типов. Дополнительно у них определяли количественную концентрацию ДНК ВПЧ методом двойной геновой ловушки – DigeneHybridCaptureSystem II (НСII). При сравнении подгрупп II группы между собой число женщин с клинически значимой вирусной нагрузкой преобладало в подгруппе пациенток с CIN II p16-позитивных и CIN III (подгруппа IIC), а в подгруппе пациенток с CIN I (подгруппа IIA) – с показателем ниже линейного диапазона ($p < 0,05$). Полученные нами данные отличаются от результатов исследования Качалиной О.В. (2016г.) и Елисеевой Д.Д. (2015г.), которые выявляли ДНК высокоонкогенных вирусов у 70 - 78% женщин с дисплазией шейки матки I степени, у 83 - 89% – с дисплазией III степени и внутриэпителиальным раком и у 95 - 100% больных с инвазивными формами рака.

При определении белков E6 и E7 в цервикальных пробах пациенток, инфицированных ВПЧ, количество E6- и E7-положительных проб преобладало в подгруппе с CIN II p16-позитивных и CIN III (45%), в подгруппе пациенток с CIN I данный показатель

значительно ниже (25%). Полученные результаты согласуются с данными многих авторов о том, что уровень экспрессии белков E6 и E7 прямо коррелирует со степенью гистологической тяжести заболевания. Но наши показатели значительно ниже, чем в исследованиях И.А. Косенко (2017г.) и Л.Д. Андосовой (2017г.), у женщин с CIN III экспрессия онкобелков E6 и E7 обнаружена в 91% случаев.

В виде микст-инфекции ВПЧ встречался у каждой третьей женщины основной группы: сочетание с *Ureaplasma urealyticum* $\geq 10^4$ КОЕ/мл – у 32,5% больных, с *Mycoplasma genitalium* $\geq 10^4$ КОЕ/мл – у 16,5%. Полученные нами данные согласуются с результатами Л.И. Линаск (2014г.), но отличаются от данных Л.Д. Андосовой (2011г.), ПВИ в 78% случаях сочетается с вульвовагинальным кандидозом.

Выявленные нами нарушения биоценоза влагалища подтверждают данные многих авторов о том, что эти изменения являются факторами риска развития заболеваний шейки матки.

Всем пациенткам проводилось цитологическое исследование соскоба с шейки матки и кольпоскопия с подсчетом чувствительности каждого из методов по общепринятой формулам, используя пакет прикладных программ Statistica 6.0.

$$\text{чувствительность} = 100\% * (\text{истинно положительный результат} / (\text{истинно положительный результат} + \text{ложноотрицательный результат})).$$

При проведении цитологического исследования соскоба с шейки матки нами получено, что чувствительность цитологического метода исследования в выявлении заболеваний шейки матки составила 67%. Чувствительность цитологического исследования в группе больных с CIN I 72,5%, в группе больных с CIN II p16-негативных – 55%, в группе больных с CIN II p16-позитивных и CIN III – 72,5%.

Полученные нами значения чувствительности цитологического исследования соскоба с шейки матки во всех группах пациенток соответствует среднему значению 40 - 83%, приведённому в исследованиях последних лет [Сушинская Т.В, 2020; Кириллина М.П. и др., 2020; Прендивел У. и др., 2020; Дуванский Р.А. и др., 2019; Прилепская В.Н. и др., 2019; Карахалис Л.Ю. и др., 2019; Роговская С.И. и др., 2016].

Чувствительность кольпоскопического метода исследования в диагностике заболеваний шейки матки составила 63%. Чувствительность метода в группе с CIN I - 45%, в группе пациенток с CIN II p16-негативных – 70%, в группе пациенток с CIN II p16-позитивных и CIN III – 87,5%. Также необходимо отметить, что в исследуемых группах степень выраженности кольпоскопических признаков изменений эпителия прямо коррелирует со степенью гистологической тяжести заболевания, что согласуется с данными С.И. Роговской и соавторов (2016г.).

У каждой второй женщины в подгруппах основной группы (55%, 62,5% и 67,5% соответственно) встречались другие кольпоскопические картины в виде воспаления (неровный рельеф поверхности шейки матки, незначительная гиперемия вокруг наружного зева, участки ацетобелого эпителия с нежной пунктацией и мозаикой, чётко ограниченными или расплывчатыми йод-негативными участками), это свидетельствует о том, что цилиндрический эпителий, зона трансформации или метаплазии более чувствительны к действию ИППП, в том числе ВПЧ, поэтому являются фоном для развития неоплазий.

Полученные нами результаты чувствительности расширенной кольпоскопии при диагностике заболеваний шейки матки согласуются с результатами исследований С.И. Роговской (2016г.), Н.В. Зароченцевой (2018г.).

Большинство аномальных кольпоскопических признаков неспецифичны. При кольпоскопическом исследовании очень сложно провести дифференциальную диагностику заболеваний шейки матки, так как на фоне более лёгкого поражения могут встречаться небольшие фрагменты ткани с более тяжёлыми поражениями эпителия и наоборот. Изолированное использование кольпоскопического метода исследования не позволяет провести дифференциальную диагностику заболеваний шейки матки.

Учитывая, что методы скрининговой диагностики заболеваний шейки матки, применяемые в практическом здравоохранении, не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, а частота выявления запущенных форм заболеваний шейки матки возрастает, необходим поиск новых методов диагностики, простых в применении, малоинвазивных и экономически выгодных. Поэтому метод инфракрасной спектроскопии сыворотки крови для диагностики заболеваний шейки матки представляет значительный научный и практический интерес.

Проведённые ранее исследования применения метода ИК-спектроскопии в медицине показывают его большие перспективы [Сироджидиновна И.М., 2019; Гаранина О.В., 2020; Трушин А.А., 2017; Каприн А.Д., 2016; Кляритская И.Л., 2017]. Возможность различать в ИК-диапазоне изомеры положения одинаковых биомолекул и регистрировать отдельные атомные группировки в составе практически любых биомолекул, делает ИК-спектроскопию незаменимой для исследования сыворотки крови. Теоретическим обоснованием исследования является гипотеза о наличии в сыворотке крови количественно-качественных соотношений веществ, несущих информацию о нарушении метаболических соотношений в тканях шейки матки. Сюда могут быть отнесены как уже установленные в ранее выполненных работах изменения соотношений фосфорсодержащих продуктов клеточного метаболизма (фосфолипидов,

фосфорилированных белков, макроэргов), повышение содержания карбонильных групп белков в плазме и в эритроцитах крови при онкологических заболеваниях, так и изменения соотношений других химических элементов метаболизма, нарушенных в результате деструктивных процессов в тканях.

В ходе нашего исследования при оценке возможных вариантов комбинаций инфракрасных параметров удалось выделить 3 компонента, отличающихся от существующих в накопленной базе данных. Сопоставив результаты обследования женщин, мы получили, что первое облако соответствует подгруппе ИС (CIN II p16-позитивных и CIN III), второе – подгруппе ИВ (CIN II p16-негативных), третье – подгруппе ИА (CIN I).

Комплекс характеристических соотношений частот инфракрасного спектра поглощения сыворотки крови для проведения дифференциальной диагностики CIN II p16-позитивных и CIN III с другими заболеваниями: $1662\text{ см}^{-1} / 903\text{ см}^{-1}$, $1718\text{ см}^{-1} / 908\text{ см}^{-1}$, $1650\text{ см}^{-1} / 906\text{ см}^{-1}$, $1415\text{ см}^{-1} / 1160\text{ см}^{-1}$, $760\text{ см}^{-1} / 1265\text{ см}^{-1}$, $1592\text{ см}^{-1} / 884\text{ см}^{-1}$, $1580\text{ см}^{-1} / 882\text{ см}^{-1}$, $1560\text{ см}^{-1} / 917\text{ см}^{-1}$, $1592\text{ см}^{-1} / 926\text{ см}^{-1}$, $1087\text{ см}^{-1} / 875\text{ см}^{-1}$, $1446\text{ см}^{-1} / 982\text{ см}^{-1}$, $1050\text{ см}^{-1} / 1170\text{ см}^{-1}$, $1480\text{ см}^{-1} / 936\text{ см}^{-1}$.

Комплекс характеристических соотношений частот инфракрасного спектра поглощения сыворотки крови для проведения дифференциальной диагностики CIN II p16-негативных с другими заболеваниями: $1415\text{ см}^{-1} / 1160\text{ см}^{-1}$, $1718\text{ см}^{-1} / 1168\text{ см}^{-1}$, $1662\text{ см}^{-1} / 1288\text{ см}^{-1}$, $1650\text{ см}^{-1} / 1309\text{ см}^{-1}$, $1560\text{ см}^{-1} / 1887\text{ см}^{-1}$, $1480\text{ см}^{-1} / 1776\text{ см}^{-1}$, $760\text{ см}^{-1} / 1265\text{ см}^{-1}$, $1580\text{ см}^{-1} / 1295\text{ см}^{-1}$, $770\text{ см}^{-1} / 982\text{ см}^{-1}$, $1592\text{ см}^{-1} / 1283\text{ см}^{-1}$, $760\text{ см}^{-1} / 982\text{ см}^{-1}$, $2924\text{ см}^{-1} / 865\text{ см}^{-1}$.

Комплекс характеристических соотношений частот инфракрасного спектра поглощения сыворотки крови для проведения дифференциальной диагностики CIN I с другими заболеваниями: $1592\text{ см}^{-1} / 1788\text{ см}^{-1}$, $1580\text{ см}^{-1} / 2025\text{ см}^{-1}$, $1560\text{ см}^{-1} / 2025\text{ см}^{-1}$, $1580\text{ см}^{-1} / 1353\text{ см}^{-1}$, $770\text{ см}^{-1} / 982\text{ см}^{-1}$, $1662\text{ см}^{-1} / 1432\text{ см}^{-1}$, $2924\text{ см}^{-1} / 1170\text{ см}^{-1}$, $1718\text{ см}^{-1} / 1468\text{ см}^{-1}$, $1650\text{ см}^{-1} / 1434\text{ см}^{-1}$, $1480\text{ см}^{-1} / 2466\text{ см}^{-1}$.

В процессе анализа результатов инфракрасной спектromетрии при заболеваниях шейки матки, нами не получено данных о влиянии на них инфекционных факторов (ВПЧ, уреаплазм, микоплазм и т.д.).

Таблица 1 – Результаты ИК-спектрометрии при заболеваниях шейки матки у женщин с отсутствием и наличием инфекционных агентов

Группы	Ureaplasma urealiticum ≥104КОЕ/мл		Mycoplasma genitalium ≥104 КОЕ/мл		ВПЧ высокоонкогенных типов (Ig 3-5 и более)	Candida albicans
	+	-	+	-		
реактивные изменения клеток ASC, которые включают ASCUS и ASCH	1592 / 1788	1592 / 1788	1592 / 1788	1592 / 1788	1592 / 1788	1592 / 1788
	1580 / 2025	1580 / 2025	1580 / 2025	1580 / 2025	1580 / 2025	1580 / 2025
	1560 / 2025	1560 / 2025	1560 / 2025	1560 / 2025	1560 / 2025	1560 / 2025
	1580 / 1353	1580 / 1353	1580 / 1353	1580 / 1353	1580 / 1353	1580 / 1353
	770 / 982	770 / 982	770 / 982	770 / 982	770 / 982	770 / 982
	1662 / 1432	1662 / 1432	1662 / 1432	1662 / 1432	1662 / 1432	1662 / 1432
	2924 / 1170	2924 / 1170	2924 / 1170	2924 / 1170	2924 / 1170	2924 / 1170
	1718 / 1468	1718 / 1468	1718 / 1468	1718 / 1468	1718 / 1468	1718 / 1468
	1650 / 1434	1650 / 1434	1650 / 1434	1650 / 1434	1650 / 1434	1650 / 1434
	1480 / 2466	1480 / 2466	1480 / 2466	1480 / 2466	1480 / 2466	1480 / 2466
CIN I и CIN II	1415 / 1160	1415 / 1160	1415 / 1160	1415 / 1160	1415 / 1160	1415 / 1160
	1718 / 1168	1718 / 1168	1718 / 1168	1718 / 1168	1718 / 1168	1718 / 1168
	1662 / 1288	1662 / 1288	1662 / 1288	1662 / 1288	1662 / 1288	1662 / 1288
	1650 / 1309	1650 / 1309	1650 / 1309	1650 / 1309	1650 / 1309	1650 / 1309
	1560 / 1887	1560 / 1887	1560 / 1887	1560 / 1887	1560 / 1887	1560 / 1887
	1480 / 1776	1480 / 1776	1480 / 1776	1480 / 1776	1480 / 1776	1480 / 1776
	760 / 1265	760 / 1265	760 / 1265	760 / 1265	760 / 1265	760 / 1265
	1580 / 1295	1580 / 1295	1580 / 1295	1580 / 1295	1580 / 1295	1580 / 1295
	770 / 982	770 / 982	770 / 982	770 / 982	770 / 982	770 / 982
	1592 / 1283	1592 / 1283	1592 / 1283	1592 / 1283	1592 / 1283	1592 / 1283
	760 / 982	760 / 982	760 / 982	760 / 982	760 / 982	760 / 982
	2924 / 865	2924 / 865	2924 / 865	2924 / 865	2924 / 865	2924 / 865
	CIN III	1662 / 903	1662 / 903	1662 / 903	1662 / 903	1662 / 903
1718 / 908		1718 / 908	1718 / 908	1718 / 908	1718 / 908	1718 / 908
1650 / 906		1650 / 906	1650 / 906	1650 / 906	1650 / 906	1650 / 906
1415 / 1160		1415 / 1160	1415 / 1160	1415 / 1160	1415 / 1160	1415 / 1160
1592 / 884		1592 / 884	1592 / 884	1592 / 884	1592 / 884	1592 / 884
1580 / 882		1580 / 882,	1580 / 882,	1580 / 882,	1580 / 882,	1580 / 882,
1560 / 917		1560 / 917	1560 / 917	1560 / 917	1560 / 917	1560 / 917
1592 / 926		1592 / 926	1592 / 926	1592 / 926	1592 / 926	1592 / 926
1087 / 875		1087 / 875	1087 / 875	1087 / 875	1087 / 875	1087 / 875
1446 / 982		1446 / 982	1446 / 982	1446 / 982	1446 / 982	1446 / 982
1050 / 1170		1050 / 1170	1050 / 1170	1050 / 1170	1050 / 1170	1050 / 1170
1480 / 936		1480 / 936	1480 / 936	1480 / 936	1480 / 936	1480 / 936

Примечание: статистически значимых различий между группами нет

Как видно из таблицы 1, данные инфракрасной спектрометрии при заболеваниях шейки матки не зависят от вида возбудителя, типа ВПЧ и вирусной нагрузки.

Чувствительность спектрального анализа сыворотки крови в диагностике заболеваний данной группы составила 95%.

Полученные нами комплексы характеристических соотношений частот инфракрасного спектра поглощения сыворотки крови при заболеваниях шейки матки

отличаются от характеристических спектров поглощения сыворотки крови для диагностики заболеваний эндометрия, полученных в работе В.О. Ершовой (2009г.): между нормальным эндометрием и доброкачественной гиперплазией эндометрия: 1090/940 см^{-1} , 1040/1190 см^{-1} , 1040/940 см^{-1} , между нормальным эндометрием и раком эндометрия: 1070/1090 см^{-1} , 1230/1140 см^{-1} , 1290/1190 см^{-1} ; между доброкачественной гиперплазией эндометрия и раком эндометрия: 1070/1310 см^{-1} , 1100/1150 см^{-1} , 1280/940 см^{-1} .

Также полученные нами данные отличаются от результатов исследования Д.В. Першина (2008г.). Автором установлены характеристические комплексы пиков полос поглощения образца сыворотки крови для диагностики доброкачественных новообразований яичников (1080/1180 см^{-1} , 1290/1190 см^{-1} , 1120/940 см^{-1} , 1060/1180 см^{-1} , 1230/1180 см^{-1} , 1290/1010 см^{-1}) и рака яичников – 1070/930 см^{-1} , 1230/1140 см^{-1} , 1270/1010 см^{-1} , 1250/1140 см^{-1} , 1020/940 см^{-1} , 1310/1010 см^{-1} .

В диссертации Н.Ю. Бутавина (2014г.) приводится информация о спектрах отдельных компонентов, входящих в состав крови. Биохимические показатели крови являются величиной постоянной на протяжении продолжительных промежутков времени, поэтому нарушения в структуре белково-липидных комплексов и других составных частей крови можно выявлять методом инфракрасной спектроскопии, который с известным приближением позволяет судить об интенсивности водородных связей в молекулах. В белковых молекулах это проявляется частичным сдвигом в диапазонах поглощения групп -NH, -OH (1600-1480 см^{-1}), -C=O (1750 - 1710, 1650 см^{-1}). Свободные -C=O - группы дают линии поглощения в области 1670-1700 см^{-1} , при взаимодействии с водородом - в диапазоне - 1630-1680 см^{-1} . По интенсивности указанных полос можно судить о вторичной структуре белка и изменению количества водородных связей в биологических системах.

При оценке изменений полученных в работе комплексов пиков полос поглощения образцов сыворотки крови при заболеваниях шейки матки в области 1720-1480 см^{-1} , нами установлено, что коэффициент поглощения в заданной области для пациенток с CIN I находился в пределах 0,6-1,17; для пациенток с CIN II p16-негативных – в пределах 1,2-1,47, для пациенток с CIN II p16-позитивных и CIN III – в пределах 1,58-1,89. По нашему мнению, таким образом могут проявляться изменения в структуре белков сыворотки крови при заболеваниях шейки матки.

При сравнении метода ИК-спектрометрии сыворотки крови в области изменения связей в структуре белка и экспрессии онкобелков E6 и E7 в цервикальных пробах мы получили, что коэффициент поглощения в заданной области находится на уровне максимальных значений у всех пациенток с CIN II p16-позитивных и CIN III, а

положительные пробы онкобелков E6- и E7 были только у 45 % обследованных. Данный факт может свидетельствовать о большей чувствительности ИК-спектрометрии к изменениям в структуре белков при поражениях эпителия шейки матки.

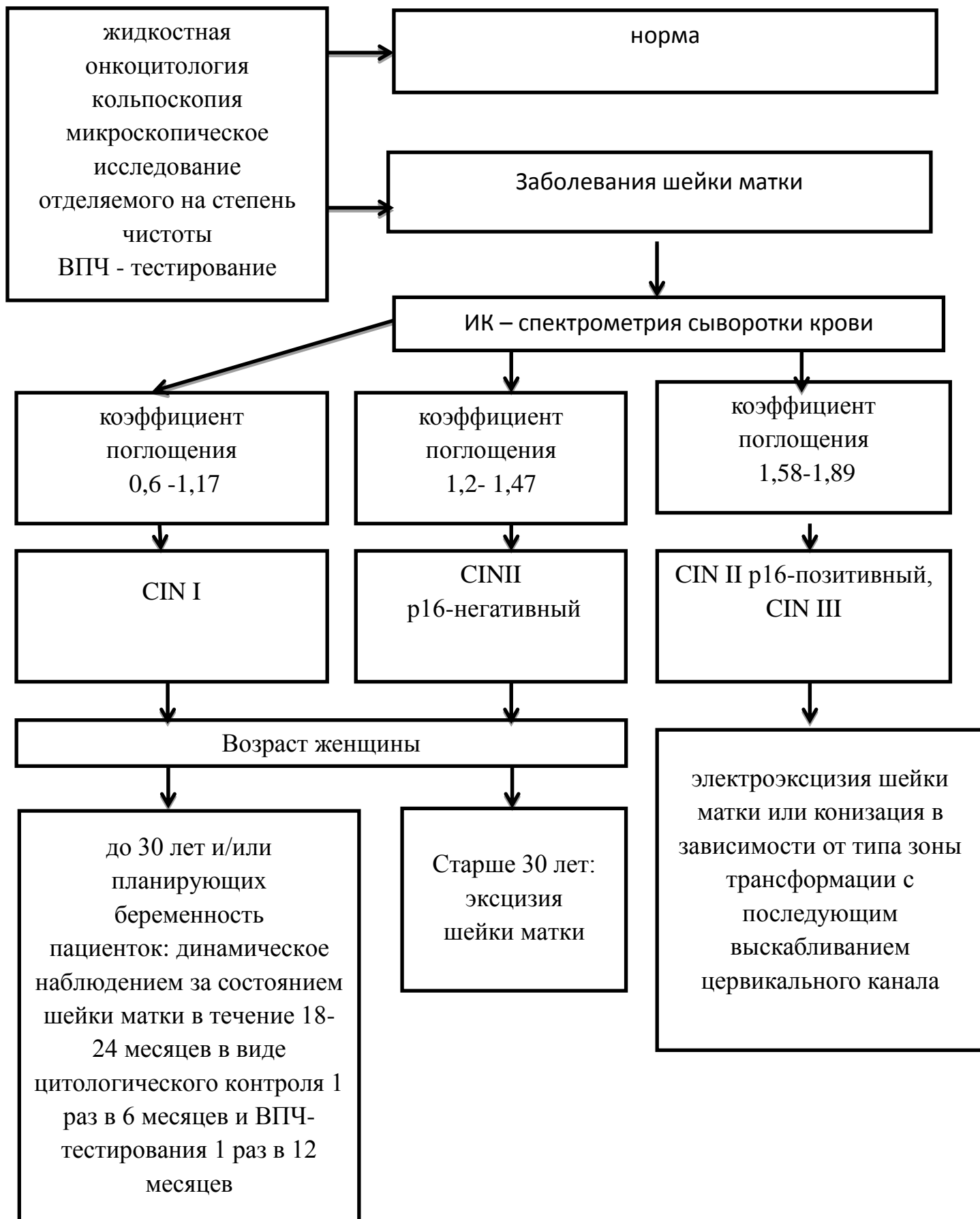
Также нами установлено, что на пики полос поглощения образцов сыворотки крови не влияют вирусные агенты (тип ВПЧ, уровень вирусной нагрузки), а экспрессия онкобелков E6 и E7 характерна только для вируса папилломы человека высокого онкогенного риска и является предиктором персистирующей инфекции.

Таким образом, метод ИК-спектрометрии сыворотки крови, являясь малоинвазивным, простым в применении и экономически выгодным методом, показал высокую чувствительность для диагностики заболеваний шейки матки, позволяет применять его в качестве скринингового исследования в условиях женских консультаций и в гинекологических стационарах.

На основании полученных результатов был разработан алгоритм обследования женщин с заболеваниями шейки матки.

Алгоритм обследования женщин с заболеваниями шейки матки

и положительным ВПЧ-тестом:



ВЫВОДЫ

1. Выявлены факторы риска по возникновению доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки: инфицирование ВПЧ высокоонкогенных типов, наличие ко-факторов (рецидивирующий бактериальный вагиноз, уреоплазменная инфекция, микоплазменная инфекция), количество половых партнеров больше 3, отсутствие барьерного метода контрацепции.
2. Определены комплексы характеристических спектров поглощения сыворотки крови в диагностике заболеваний шейки матки:
CIN I ($1592\text{ см}^{-1} / 1788\text{ см}^{-1}$, $1580\text{ см}^{-1} / 2025\text{ см}^{-1}$, $1560\text{ см}^{-1} / 2025\text{ см}^{-1}$, $1580\text{ см}^{-1} / 1353\text{ см}^{-1}$, $770\text{ см}^{-1} / 982\text{ см}^{-1}$, $1662\text{ см}^{-1} / 1432\text{ см}^{-1}$, $2924\text{ см}^{-1} / 1170\text{ см}^{-1}$, $1718\text{ см}^{-1} / 1468\text{ см}^{-1}$, $1650\text{ см}^{-1} / 1434\text{ см}^{-1}$, $1480\text{ см}^{-1} / 2466\text{ см}^{-1}$),
в диагностике CIN II p16-негативных ($1415\text{ см}^{-1} / 1160\text{ см}^{-1}$, $1718\text{ см}^{-1} / 1168\text{ см}^{-1}$, $1662\text{ см}^{-1} / 1288\text{ см}^{-1}$, $1650\text{ см}^{-1} / 1309\text{ см}^{-1}$, $1560\text{ см}^{-1} / 1887\text{ см}^{-1}$, $1480\text{ см}^{-1} / 1776\text{ см}^{-1}$, $760\text{ см}^{-1} / 1265\text{ см}^{-1}$, $1580\text{ см}^{-1} / 1295\text{ см}^{-1}$, $770\text{ см}^{-1} / 982\text{ см}^{-1}$, $1592\text{ см}^{-1} / 1283\text{ см}^{-1}$, $760\text{ см}^{-1} / 982\text{ см}^{-1}$, $2924\text{ см}^{-1} / 865\text{ см}^{-1}$),
в диагностике CIN II p16-позитивных и CIN III ($1662\text{ см}^{-1} / 903\text{ см}^{-1}$, $1718\text{ см}^{-1} / 908\text{ см}^{-1}$, $1650\text{ см}^{-1} / 906\text{ см}^{-1}$, $1415\text{ см}^{-1} / 1160\text{ см}^{-1}$, $760\text{ см}^{-1} / 1265\text{ см}^{-1}$, $1592\text{ см}^{-1} / 884\text{ см}^{-1}$, $1580\text{ см}^{-1} / 882\text{ см}^{-1}$, $1560\text{ см}^{-1} / 917\text{ см}^{-1}$, $1592\text{ см}^{-1} / 926\text{ см}^{-1}$, $1087\text{ см}^{-1} / 875\text{ см}^{-1}$, $1446\text{ см}^{-1} / 982\text{ см}^{-1}$, $1050\text{ см}^{-1} / 1170\text{ см}^{-1}$, $1480\text{ см}^{-1} / 936\text{ см}^{-1}$).
3. Установлена чувствительность (95%) и специфичность (92%) ИК-спектрометрии в ранней диагностике доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки, что статистически значимо выше данных показателей при жидкостном цитологическом исследовании мазков с поверхности шейки матки (67% и 60% соответственно), расширенной кольпоскопии (63% и 45% соответственно), сопоставима с уровнем белков p16 и наличием онкомаркеров E6 и E7. Получены статистически значимые различия характеристических спектров поглощения сыворотки крови у пациенток с CIN II p16-позитивных и CIN III по сравнению с группой контроля и CIN I, CIN II p16-негативными.
4. Результаты спектрального анализа сыворотки крови при доброкачественных и предраковых заболеваниях шейки матки не зависят от наличия бактериально-вирусных агентов.
5. Применение метода ИК-спектрометрии для диагностики доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки позволяет своевременно выявить предраковые заболевания шейки матки, определить показания для эксцизии шейки матки: при коэффициенте соотношения комплексов пиков полос поглощения

сыворотки крови от 0,6 до 1,47 (CIN I, CIN II p16 – негативные) пациенткам в возрасте до 30 лет и/или планирующих беременность показано динамическое наблюдение, старше 30 лет - эксцизия шейки матки; при коэффициенте выше 1,58 (CIN II p16 – позитивные, CIN III) – электроэксцизия шейки матки или конизация в зависимости от типа зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала.

Практические рекомендации

На основании проведенного исследования метод ИК-спектрометрия сыворотки крови может быть включен в обследование женщин для ранней диагностики доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки.

При выявлении изменений шейки матки во время первичного приема пациентки проводится ИК-спектрометрия сыворотки крови совместно с поэтапным обследованием женщин согласно клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки».

По результатам ИК-спектрометрия вычисляется коэффициент соотношения комплексов пиков полос поглощения сыворотки крови.

Если коэффициент соотношения комплексов пиков полос поглощения сыворотки крови от 0,6 до 1,47, что соответствует гистологическим заключениям CIN I, CIN II p16 – негативным, пациенткам в возрасте до 30 лет и/или планирующих беременность показано активное динамическое наблюдение с использованием цитологического исследования, кольпоскопии и ВПЧ-тестирования с контролем через 6 и 12 месяцев. Рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение (в зависимости от типа ЗТ) при сохранении поражений, соответствующих CIN I, CIN II p16 – негативным более 18-24 месяцев с целью профилактики прогрессирования. Женщинам старше 30 лет проводится эксцизия шейки матки.

При коэффициенте соотношения комплексов пиков полос поглощения сыворотки крови выше 1,58, что соответствует гистологическим заключениям CIN II p16 – позитивные, CIN III), проводится электроэксцизия шейки матки или конизация в зависимости от типа ЗТ с последующим выскабливанием цервикального канала.

Учитывая, что результаты спектрального анализа сыворотки крови не зависят от дня менструального цикла, наличия бактериально-вирусных агентов, забор материала для исследования можно проводить в любой день обследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертации

1. Ранняя диагностика заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Игнатъев А.А. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. - №4(18). - С. 28–34.
2. Ранняя диагностика заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Першин Д.В., Игнатъев А.А // Медицинский альманах. – 2018. -№6(57). - С.80-83.
3. Инфракрасная спектрометрия в диагностике заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Першин Д.В., Игнатъев А.А // Медицинский альманах. – 2015. - №4(39). - С.96-98.
4. Инфракрасная спектрометрия в диагностике заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Качалина О.В. [и др.] // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2014. - №3(8). – С. 40-42.
5. Инфракрасная спектрометрия в диагностике заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Качалина О.В. [и др.] // Естественные и технические науки – 2013. - № 5(67)- С. 125-129.
6. Инфракрасная спектрометрия в ранней дифференциальной диагностике доброкачественных и неопластических заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Качалина О.В. [и др.] // Медицинский альманах –2013. -№6(30). - С.64-66.
7. Инфракрасная спектрометрия в ранней дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., Ионова Е.В., Першин Д.В., Игнатъев А.А // Врач-аспирант (научно- практический журнал) –2013. - №3.1(58). – С. 120-124.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций

и тезисы докладов

8. Инфракрасная спектрометрия сыворотки крови в диагностике заболеваний шейки матки / Ионова Е.В. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Том LXVI(спецвыпуск).- С.111-112.
9. Инфракрасная спектрометрия сыворотки крови в диагностике заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Игнатъев А.А. // Медиаль (материалы III Всероссийской 14 межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов «Современные решения актуальных научных проблем в медицине»). Нижний Новгород, 2017. - №1(19). - С.35.

10. Инфракрасная спектрометрия сыворотки крови в диагностике заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Першин Д.В., Игнатьев А.А. // Сборник научных трудов по материалам II Международной научно-практической конференции. «Теоретические и прикладные аспекты современной науки».- Белгород, 2014. – С.134 - 139.
11. Инфракрасная спектрометрия сыворотки крови в диагностике заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Першин Д.В., Игнатьев А.А. // Materials of the I International scientific and practical conference. , «Science and Education», - 2014. - Belgorod – Sheffield, 2014. – С.10-14.
12. THE USE OF INFRARED SPECTROMETRY IN THE DIAGNOSIS OF UTERINE CERVICAL DISEASES / Borovkova L.V., **Ionova E.V.**, Pershin D.V., Ignatiev A.A. // News of Science and Education. – Sheffield, 2014. - №11 (11) – С.73-76.
13. Инфракрасная спектрометрия в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки / **Ионова Е.В.** // Сборник тезисов 87–я Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященная 155-летию со дня рождения Л.О. Даркшевича.- Казань,2013.- С.74.
14. Инфракрасная спектрометрия в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки / **Ионова Е.В.** // Материалы VII Международной научной конференции молодых ученых - медиков: Сб. научн. тр.Т.1., VII Международной научной конференции молодых ученых - медиков. – Курск, 2013. – С. 493-496.
15. Инфракрасная спектрометрия в ранней дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., **Ионова Е.В.**, Качалина О.В. [и др.] // Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения: сборник материалов международной научной конференции. (Международная научная конференция «Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения», Москва, 26-28 апреля 2013 г.). – Киров: МЦНИП, 2013.-С.33-41.
16. Инфракрасная спектрометрия в диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки / **Ионова Е.В.** // Медиаль (материалы I Всероссийской XII научной сессии молодых ученых и студентов с международным участием «Современные решения актуальных научных проблем в медицине»). - Нижний Новгород, 2013. - №1. - С.17.

17. Инфракрасная спектрометрия в ранней дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки / Боровкова Л.В., Першин Д.В., Игнатъев А.А., **Ионова Е.В.** // Актуальные проблемы управления здоровьем населения (сборник научных трудов. Выпуск VI). – Нижний Новгород, 2013. - С. 201-204.

Список сокращений

ВПЧ - вирус папилломы человека

ЗТ - зона трансформации

ИК - инфракрасный

ИППП - инфекции, передаваемые половым путем

ПЦР - полимеразная цепная реакция

CIN - cervical intraepithelial neoplasia, цервикальная интраэпителиальная неоплазия

HSIL - high-grade squamous intraepithelial lesions, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести

HC II - Digene Corporation's Hybrid Capture II - система двойной генной ловушки

IFCPC - International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, Международная Федерация цервикальной патологии и кольпоскопии

LSIL - low-grade squamous intraepithelial lesions, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести

SIL - squamous intraepithelial lesion, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение