

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "ЯРОСЛАВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧИЖОВА ЮЛИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**ДИАГНОСТИКА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ
МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Троханова Ольга Валентиновна

Ярославль 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1 Цитологический метод.....	14
1.2 Молекулярно-биологические методы диагностики.....	17
1.3 Кольпоскопия.....	20
1.4 Гистологический метод.....	23
1.5 Молекулярные маркеры пролиферации и малигнизации.....	27
1.6 Оптико-электрическая диагностика.....	29
1.7 Оптическая когерентная томография	30
1.8 Электроимпедансная томография.....	32
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	38
2.1 Организация и объем исследования.....	38
2.2 Методы исследования.....	40
2.2.1 Сбор анамнеза	40
2.2.2 Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное (двуручное влагалищно-брюшно-стеночное) исследование.....	41
2.2.3 Бактериоскопическое (микроскопическое) исследование.....	41
2.2.4 Бактериологическая диагностика.....	42
2.2.5 Цитологическое исследование.....	44
2.2.6 Иммуноцитохимическое определение онко-маркера p16ink4a.....	46
2.2.7 Молекулярно-биологический метод.....	47
2.2.8 Расширенная кольпоскопия.....	47
2.2.9 Гистологическое исследование.....	49
2.2.10 Электроимпедансная томография.....	50
2.2.11 Статистическая обработка.....	55
Глава 3. Клиническая характеристика обследованных женщин.....	60
3.1 Особенности социального статуса у женщин с цервикальной патологией.....	60
3.2 Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с цервикальной патологией.....	62
3.3 Клиническая характеристика женщин составивших клинические группы.....	72
Глава 4. Электроимпедансное обследование шейки матки при отсутствии патологии.....	78
4.1 Визуальная оценка электроимпедансных изображений при отсутствии патологии шейки матки.....	78
4.1.1 Электроимпедансная анатомия шейки матки.....	78
4.2 Количественная оценка электроимпедансных изображений шейки матки при отсутствии патологии.....	83

Глава 5. Электроимпедансные обследования шейки матки при цервикальной патологии.....	89
5.1 Количественная оценка электроимпедансных изображений при воспалительных заболеваниях шейки матки.....	89
5.2 Оценка электроимпедансных изображений шейки матки при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях и раке.....	96
5.2.1 Количественная оценка электроимпедансных изображений при плоскоклеточных цервикальных интраэпителиальных поражениях легкой степени	98
5.2.2 Количественная оценка электроимпедансных изображений при плоскоклеточных цервикальных интраэпителиальных поражениях высокой степени	107
5.2.3 Оценка электроимпедансных изображений при раке шейки матки.....	113
Глава 6. Оценка диагностических возможностей средних показателей электропроводности у пациенток с цервикальной патологией.....	120
6.1 Сравнительный анализ показателей средней электропроводности в норме, при воспалительных заболеваниях шейки матки, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях легкой и тяжелой степеней тяжести и цервикальном раке.....	120
6.2 Оценка возможностей моделей логистической регрессии с использованием интегрального показателя в определении нормы и цервикальной патологии.....	132
Заключение.....	148
Выводы.....	150
Практические рекомендации.....	152
Список сокращений.....	154
Список литературы.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак шейки матки относится к распространённым онкологическим заболеваниям органов репродуктивной системы у женщин. Несмотря на то, что цервикальный канцерогенез – процесс многоступенчатый и длительный, летальность при этой патологии высока, что связано с выявлением поздних стадий заболевания [20, 34, 59, 176, 193].

Диагностика цервикальной патологии ориентирована, в основном, на цитологическое исследование, ВПЧ-тест, расширенную кольпоскопию, биопсию и эндоцервикальный кюретаж [182, 188, 202, 204, 210].

Чувствительность цитологического метода варьирует от 28,9% до 78,1%. Информативность метода снижается, а иногда и сомнительна при нарушении техники взятия мазков, фиксации, обработке и интерпретации [42, 146, 204, 212]. Специфичность метода высокая: 80,0 - 99,7%, хотя не всегда возможна достоверная дифференциальная диагностика между патологическими состояниями [22, 24, 35, 36, 37]. При подозрении на поражения высокой степени приходится дополнять цитологию расширенной кольпоскопией с прицельной биопсией.

Другой метод диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки, ВПЧ-тестирование, сегодня является перспективным [156, 162, 177, 207, 214]. Мета-анализы последних исследований показывают, что чувствительность ВПЧ-теста для выявления HSIL составляет в среднем 89,7 % и значительно (на 25%) превышает чувствительность цитологического теста [87, 105, 114, 173]. Специфичность ВПЧ-теста составляет в среднем 88,7% и лишь на немного (на 6%) уступает специфичности цитологического метода [37, 43, 48, 56, 64].

Расширенная кольпоскопия также является одним из методов обследования шейки матки и позволяет выявить и конкретизировать изменения эпителиального покрова шейки матки. Мета-анализ статей по изучению эффективности кольпоскопии показал, что чувствительность/специфичность кольпоскопии для нормы/патологии составляет 96% и 48 %, LSIL/HSIL – 69% и 82 % соответственно [19, 24, 33, 37, 44]. Окончательно диагноз при этом ставится только на основании гистологического исследования.

Прицельная биопсия широко распространена в практике и позиционируется как метод окончательной верификации диагноза. При этом показано, что чувствительность прицельной биопсии ниже на 50% по сравнению с петлевой эксцизией [7, 8, 22, 33, 50]. Преимуществом петлевой эксцизии является возможность тотальной гистологической оценки всего удалённого образца после осуществления процедуры. Методика достаточно проста и доступна, но ее применение ограничено возрастом пациентки (старше 30 лет) [24, 37].

Эдоцервикальный кюретаж проводится при отсутствии четкой границы аномальной зоны трансформации и при аномальных результатах цитологического препарата [24, 37]. Материал, полученный в результате кюретажа, нередко скудный, содержит слизь, кровь, фрагменты цилиндрического и плоского эпителиев, редко может содержать участки стромы. Оценить степень поражения эпителиального пласта при данной процедуре трудно [7, 24, 37].

Учитывая консервативную направленность ведения цервикальной патологии у женщин, не реализовавших репродуктивный потенциал, а также с целью профилактики развития гинекологических и акушерских осложнений после инвазивных диагностических манипуляций активно продолжается поиск методов, позволяющих визуализировать и объективно оценивать состояние шейки матки.

В настоящее время появилась возможность визуализации тканей шейки матки с помощью электроимпедансной томографии, метода получения изображения распределения импеданса в тканях. В ФГБУН Институте радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН разработан гинекологический электроимпедансный томограф, позволяющий получить

качественное изображение, отражающее электропроводность тканей шейки матки с высокой чувствительностью и удовлетворительной разрешающей способностью.

В работах по изучению состояния тканей шейки матки с использованием биоимпедансных технологий, в основном, речь идет о биоимпедансной спектроскопии - неинвазивном способе оценки поверхностных тканей по измеренным на различных частотах величин импеданса [28, 40, 161]. В настоящее время есть данные по сравнению спектров поверхностных тканей шейки матки женщин с премалигнизированным и нормальным эпителием, оценена эффективность выявления высокой степени цервикальных интраэпителиальных поражений методом биоимпедансной спектроскопии, изучена диагностическая ценность биоимпедансной спектроскопии в комплементарном использовании с кольпоскопией [40], оценена роль цервикальной импедансной спектроскопии в прогнозировании течения и исхода индуцированных родов [161]. Данных об использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки для диагностики различной цервикальной патологии до настоящего времени нет. Все это послужило поводом к проведению данного исследования по выявлению возможностей метода электроимпедансной томографии шейки матки в диагностике цервикальной патологии.

Цель исследования

Разработать критерии для выявления и дифференциальной диагностики цервицитов, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой и тяжелой степеней, а также цервикального рака 0 и IA стадий у женщин репродуктивного возраста при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки.

Задачи исследования

1. Дать оценку факторов риска развития цервицитов, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений различной степени и цервикального рака 0 и IA стадий у пациенток репродуктивного возраста и выявить наиболее значимые для плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени у женщин в возрастных группах до и после 30 лет.
2. Определить и выявить особенности показателей электропроводности шейки матки у женщин в возрастных группах до и после 30 лет в разные фазы менструального цикла в норме, при цервицитах, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях низкой и высокой степеней, а также раке шейки матки 0 и IA стадий при использовании метода электроимпедансной томографии.
3. Разработать критерии выявления цервикальной патологии с использованием метода электроимпедансной томографии при осмотре пациенток репродуктивного возраста на первичном визите к гинекологу.
4. Разработать дифференциально-диагностические критерии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой и высокой степеней для женщин в возрастных группах до и после 30 лет в разные фазы менструального цикла, основанные на методе электроимпедансной томографии в составе комплексного обследования.
5. Разработать дифференциально-диагностический алгоритм для выявления цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста в первую и вторую фазы менструального цикла при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки.

Научная новизна исследования

Впервые предлагается методика электроимпедансного исследования, позволяющая получить электроимпедансные изображения шейки матки и провести их количественную оценку.

Получены электроимпедансные изображения шейки матки и измерены показатели электропроводности на разных уровнях сканирования при отсутствии цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста в разные фазы менструального цикла.

Дана оценка показателей электропроводности тканей шейки матки при цервицитах, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях различных степеней и раке шейки матки 0 и IA стадий у женщин репродуктивного возраста в первую и вторую фазы менструального цикла и выявлены их особенности.

Установлены дифференциально-диагностические критерии цервицитов, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений различных степеней и рака шейки матки 0 и IA стадий у женщин репродуктивного возраста в разные фазы менструального цикла на 3-х уровнях сканирования и в зоне трансформации при использовании метода электроимпедансной томографии.

Разработан алгоритм выявления плоскоклеточных цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени у женщин репродуктивного возраста в первую и вторую фазы менструального цикла при первичном обращении к гинекологу и алгоритм ведения пациенток с цитологическим заключением – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения легкой степени в первую фазу менструального цикла.

Теоретическая и практическая значимость

Разработаны дифференциально-диагностические критерии выявления цервицитов, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений различных степеней и рака шейки матки 0 и IA стадий у женщин репродуктивного возраста в первую и вторую фазы менструального цикла при использовании метода электроимпедансной томографии.

При помощи метода электроимпедансной томографии появилась возможность в режиме реального времени выявлять пациенток групп риска наличия цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени и цервикального рака 0 и IA стадий при проведении обследования шейки матки в амбулаторных условиях.

Метод электроимпедансной томографии позволяет выполнять дифференциальную диагностику плоскоклеточных интраэпителиальных поражений разных степеней и рака шейки матки при проведении комплексного обследования.

Предложен алгоритм выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени у женщин репродуктивного возраста в первую и вторую фазы менструального цикла при отсутствии и наличии воспалительных изменений на шейке матки на основании полученных показателей электропроводности при использовании метода электроимпедансной томографии при первичном осмотре.

Предложен алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени по данным цитологического исследования в первую фазу менструального цикла в зависимости от полученных показателей электропроводности при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод электроимпедансной томографии позволяет получить у женщин в возрастных группах до и после 30 лет в первую и вторую фазы менструального цикла данные о показателях электропроводности, измеренных на 3-х уровнях сканирования и в зоне трансформации, свойственных норме, цервициту, плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям низкой и высокой степеней, а также цервикальному раку 0 и 1А стадий.
2. Метод электроимпедансной томографии без инвазивного вмешательства позволяет обнаружить цервикальную патологию, при отсутствии визуальных изменений, на первичном приеме гинеколога у женщин репродуктивного возраста в разные фазы менструального цикла.
3. Метод электроимпедансной томографии дает возможность дифференциальной диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой и тяжелой степени, рака шейки матки 0 и 1А стадий у женщин репродуктивного возраста с учетом возраста и фазы менструального цикла.

Внедрение результатов в практику

Данные, полученные в результате исследования, используются в работе поликлиники ГБУЗ ЯО «Областного перинатального центра» и медицинского центра ООО «Гармония» г. Ярославля, где проводится обследование шейки матки методом электроимпедансной томографии. Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий на базе кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования

ФГБОУ ВО «Ярославского государственного медицинского университета»
Минздрава России.

Личное участие автора

Самостоятельно выполняла отбор пациенток в группы, согласно критериям включения и исключения. Проводила клиническое обследование пациенток, включающее: осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах и бимануальное исследование, осуществляла забор материала для бактериоскопического исследования мазков на флору, бактериологического и цитологического исследования, ПЦР-диагностики на ИППП и иммуноцитохимического определения маркера опухолевой трансформации p16ink4a. Выполняла расширенную кольпоскопию с прицельной биопсией или петлевую эксцизию с использованием радиоволнового метода для гистологического подтверждения диагноза. Обследовала пациенток гинекологическим электроимпедансным томографом. Осуществляла статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов.

Апробация работы

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены на:
11th International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography. Гейнсвилл, США, 2010 г.;

IV Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» под эгидой III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». Москва, 2010 г.;

XII Всероссийской школе-семинаре «Волновые явления в неоднородных средах» («Волны-2010»). Звенигород, 2010 г.;

15th International Conference on Electrical Bioimpedance and 14th Conference on Electrical Impedance Tomography. Бат, Германия, 2013 г.;

на научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка». Иваново, 2014 г.;

15th International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography. Оттава, Канада, 2014 г.;

16th International Conference on Electrical Bio-Impedance and 17th Conference on Electrical Impedance Tomography. Стокгольм, Швеция, 2016 г.

Публикации по материалам диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано в научных изданиях 11 работ, из них 4 – в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, 4 в зарубежной и 3 в центральной печати.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 179 странице машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический список включает 39 отечественных и 178 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 42 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Динамическая нестабильность морфофункционального состояния шейки матки, ее чувствительность к гормональным факторам (как физиологическим, так и патологическим), постоянное воздействие внешних повреждающих агентов, в частности ВПЧ, определяют склонность к развитию различных патологических процессов [2, 6, 13, 29, 175].

В практике акушера-гинеколога часто приходится встречаться с доброкачественными и злокачественными изменениями на шейке матки, такими, как эктопия цилиндрического эпителия, эктропион, лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз), эрозия, полипы цервикального канала, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, плоскоклеточный рак и аденокарцинома шейки матки.

В настоящее время для диагностики цервикальной патологии используются: оценка жалоб и анамнестических данных, гинекологический осмотр (осмотр шейки матки с помощью зеркал, бимануальное и ректовагинальное исследование), расширенная кольпоскопия, цитологическое и гистологическое исследование, выявление сексуально-трансмиссивных инфекций, включая ВПЧ-тестирование, оптико-электрический метод, молекулярные маркёры пролиферации и малигнизации и другие [1, 5, 11, 37, 45].

Наличие многочисленных методов диагностики цервикальной патологии подчеркивает, что нет универсального способа раннего выявления цервикальных интраэпителиальных неоплазий и цервикального рака, поэтому исследования в области повышения эффективности диагностических методов продолжаются.

1.1 Цитологический метод

Цитологический метод основан на морфологическом исследовании эпителиальных клеток слизистой оболочки шейки матки и цервикального канала. При оценке результатов цитологического исследования длительное время использовали классификацию Папаниколау. Окраска и приготовление мазков по Папаниколау считается классической и во всем мире носит название PAP-теста [6, 24, 35, 36, 47].

Благодаря внедрению традиционного цервикального мазка по Папаниколау заболеваемость и смертность от рака шейки матки в период с 1955 г. по 1988 г. снизилась на 70 - 85% [157]. Однако колебания чувствительности методики в широких пределах от 30% до 97% для обнаружения высоких степеней поражения и специфичность от 73% до 93% [24, 37, 130, 138, 157], а также высокий процент ложно-отрицательных результатов от 14% до 33% ограничивают клиническую эффективность технологии традиционного препарата [44, 54, 66, 157]. Причина в том, что только малая часть материала, взятая от пациента, переносится на стекло, а большая часть утилизируется с инструментарием для забора. Регистрация новых случаев цервикального рака и образовавшееся плато с отсутствием тенденции к снижению заболеваемости раком шейки матки при использовании традиционного мазка стало причиной внедрения новой методики приготовления цитологических препаратов – жидкостной цитологии. Главным отличием, которой, от традиционного способа приготовления мазка является то, что материал не наносят сразу на стекло, а помещают во флакон со стабилизирующим раствором. В лаборатории готовят монослойные препараты, предварительно стандартизовав образец по клеточности с помощью цитоцентрифуги, удаляют форменные элементы крови, слизь, сводя к минимуму наличие артефактов, что улучшает визуализацию клеточной составляющей препарата для последующей интерпретации [76, 77, 157, 180, 183]. Стабилизирующий раствор обеспечивает сохранение морфологических, иммуноцитохимических и генетических свойств

клеток, что позволяет не только оценить наличие или отсутствие атипических изменений в клетках, но и использовать этот материал для обнаружения ИППП, в частности ВПЧ 16 и 18 типов, если это необходимо [24, 35, 36, 37, 78]. На сегодняшний момент существует два теста на основе жидкостной цитологии, одобренных и утвержденных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Первым был утвержден в 1996 г. ThinPrep Pap-тест, создание которого было первым за 50 лет значительным событием в цервикальной цитологии, а в 1999 г. одобрен второй тест с использованием методики жидкостной цитологии SurePath Pap-тест [84, 88, 90, 157, 204]. В последствии было проведено большое количество крупных независимых мета-анализов по сравнению клинической эффективности жидкостных и традиционного Pap-тестов. Средний уровень обнаружения LSIL для SurePath Pap-теста (2,5%) и ThinPrep Pap-теста (3,0%) были значительно выше, чем для традиционного Pap-теста (1,3%, $p < 0,001$). Средние уровни обнаружения HSIL были значительно выше для ThinPrep Pap-теста (0,6%), чем SurePath Pap-теста или обычного Pap-теста (0,3%; $p < 0,05$). Медиана неудовлетворительных препаратов была значительно меньше для SurePath Pap-теста (0,3%) по сравнению с ThinPrep Pap-тестом и обычного Pap-теста (1,1% и 1,0% соответственно; $p < 0,05$). Уровни обнаружения ASCUS для SurePath Pap-теста (4,1%) и ThinPrep Pap-теста (4,9%) были значительно выше, чем у традиционного мазка (2,4%; $p < 0,001$). Результат анализа многочисленных исследований показал, что методика жидкостной цитологии не только имеет конкретные преимущества по сравнению с обычным Pap-тестом, но и технологии жидкостной цитологии отличаются между собой по клинической производительности [37, 54, 90, 180, 191]. В США приблизительно 90% лабораторий работают, используя один из методов жидкостной цитологии, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. В целом между 2003 и 2006 гг. снизилось число лабораторий, выполняющих традиционный Pap-тест (24,4% в сравнении с 13,7%) и произошло увеличение числа лабораторий, использующих LBC (9,3% в

сравнении с 25,5%). При этом приблизительно 70% используют ThinPrep Pap-тест и только 30% SurePath Pap-тест. Количество неудовлетворительных образцов при использовании ThinPrep Pap-теста снижается на 65%, а для SurePath Pap-теста на 47% [119, 124, 157].

В связи с появлением новых знаний о роли ВПЧ в патогенезе рака шейки матки, в настоящее время классификация по Папаниколау имеет ограниченное применение в клинической практике [24, 34, 37, 179, 213]. Для эффективной передачи информации от лабораторий врачам, повышения воспроизводимости результатов цитологической диагностики и обеспечения стандартизации лечения, выявленных нарушений, в 1988 г. в г. Бетесда (США, штат Мериленд) Национальным институтом по изучению рака США совместно с группой цитологов была разработана Терминологическая система Бетесда, которая имеет в своей основе термин SIL (Squamous Intraepithelial Lesion, или плоскоклеточное интраэпителиальное поражение) [45, 86, 126, 163, 189]. Терминологическая система Бетесда наиболее соответствует биологии цервикального канцерогенеза и в настоящее время внедрена в большинстве стран мира [22, 37, 46, 51, 191]. Включает 3 категории мазков: норма, мазки неопределенного значения ASCUS и внутриэпителиальные поражения низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени. Эта классификация наиболее часто применяется в последние годы при оценке результатов цитологического исследования, и, как показывает международный опыт скрининговых программ, является предпочтительной. Вместе с тем, отмечаются большие сложности в дифференциальной диагностике между HSIL и LSIL. Связано это с тем, что часто HSIL имеет компонент LSIL, клетки которого могут доминировать и маскировать HSIL, именно поэтому ведение больных, основанное лишь на цитологических данных, может приводить к неудовлетворительным результатам лечения. Кроме того, интерпретация цитологических мазков не всегда соответствует данным морфологического исследования. Точность совпадения диагнозов между цитологическими и морфологическими методами колеблется от 11% до 99% в отношении чувствительности, от 14% до 97% - в отношении специфичности [7, 8, 25, 50, 192].

Диагностическая информативность цитологического метода зависит от соблюдения всех условий, предшествующих получению материала, методики приготовления препарата и правильной интерпретации, которая определяется уровнем подготовки цитолога и составляет 46 - 98% [24, 35, 37, 54, 205]. Применение цитологического скрининга позволяет диагностировать неопластические изменения шейки матки на начальном этапе трансформации в стадии CIN и преинвазивной карциномы и проводить мониторинг после лечения шейки матки. Однако высокая частота этого заболевания сохраняется, что, возможно, связано с недостаточной обращаемостью женщин, с трудностями лабораторной диагностики, неудачами лечения и т.д.

Результаты цитологического исследования служат основой для постановки предварительного диагноза; окончательный диагноз ставится только после гистологического исследования биоптатов.

1.2 Молекулярно-биологические методы диагностики

Молекулярно-биологические методы диагностики направлены на обнаружение частиц ДНК возбудителя и других маркеров в материале, полученном из патологического образования (мазке или биоптате) с помощью высокотехнологичных молекулярно-биологических технологий [6, 24, 37, 215].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) не может размножаться в клеточной культуре, поэтому его точное определение возможно только с использованием молекулярно-биологических технологий, которые постепенно занимают заслуженное место в диагностике заболеваний шейки матки [37, 41, 46, 83, 113]. ВПЧ - тесты основаны на способности ДНК к гибридизации. Специально приготовленные ДНК и РНК способны комплементарно связываться и достраиваться в соответствии с нуклеотидной последовательностью одноцепочечной денатурированной ДНК вируса, которая образуется при

нагревании и легко определяться разными методами [89, 95, 125]. Указанные методы можно подразделить на 3 группы.

- Неамплификационные методы фиксируют наличие ДНК или РНК непосредственно в препарате или на фильтре. К ним относятся дот-блот, Саузерн-блот, нозерн-блот, *in situ* гибридизация в ткани. Недостатками данных технологий являются потребность в относительно больших количествах очищенных ДНК и трудоемкости процедуры.

- Амплификационные методы (Hybride Capture System (hc2), Cervista HPV HR и Cervista HPV 16/18) основаны на амплификации хемолюминисцентного сигнала от молекулы зонда, связавшегося с фрагментом генома вируса. Все три метода одобрены FDA для диагностических тестов в США. Hybride Capture System (hc2) носит также название Digene-тест и различает две группы ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска, но не предназначен для отдельного генотипирования в группах. Технология Digene-тест заключается в уникальном способе связывания вирусной ДНК с РНК-зондом, захвате полученного гибрида моноклональными антителами и хемилюминесцентной детекции, образуемых комплексов. Digene-тест имеет несомненные преимущества для практики, позволяет определить в ткани клинически значимую концентрацию вируса, которая может служить прогностическим признаком. Основные ограничения гибридного захвата связаны с перекрестной чувствительностью, показатель которой колеблется от 1,9% до 19% (получение потенциально ложноположительных результатов) и отсутствие внутреннего контроля для клеточной адекватности (ложно-отрицательные результаты в образцах с отсутствием или низким количеством клеток) [24, 36, 41, 101, 106]. Cervista HPV HR (Hologic, Inc., Marlborough, MA, USA) обнаруживает присутствие 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска, дает меньше ложноположительных результатов, демонстрирует высокую чувствительность и специфичность по генотипам ВПЧ 16/18, что важно, так как именно последние два типа обнаруживаются в 80% образцах цервикального рака [41, 71, 159, 217].

- ПЦР в реальном времени (количественная ПЦР, англ. Real-time PCR) – лабораторный метод, основанный на методе полимеразной цепной реакции,

используется для одновременной амплификации и измерения количества данной молекулы ДНК. Метод ПЦР в реальном времени включает в себя одновременно детекцию и количественное определение (измерение непосредственно количества копий, либо измерение копий относительно внесенной ДНК или дополнительных калибровочных генов) специфической последовательности ДНК в образце. Cobas 4800 ВПЧ утвержден FDA для определения ВПЧ на основе ПЦР в реальном времени. В литературе описаны два способа представления результатов: как объединённый результат 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска или результаты ВПЧ 16 и 18 отдельно и объединённый результат других 12 типов высокого онкогенного риска. Тест имеет внутренний положительный и отрицательный контроли, автоматизирован и имеет высокопроизводительные возможности необходимые для скрининга [37]. В настоящее время завершают государственные испытания и проходят апробацию в программах цервикального скрининга первые российские стандартизованные ВПЧ-тесты, удовлетворяющие всем требованиям, предъявляемым к ВПЧ-тестам для скрининга – «АмплиСенс ВПЧ-скрин EP», «АмплиСенс ВПЧ-скрин FER», «АмплиСенс ВПЧ-скрин-титр FRT». Эти тесты валидированы по отношению к рекомендованному для скрининга мировому стандарту *Hybride Capture System (hc2)* [37].

Таким образом, чувствительность ВПЧ-тестов, составляя 88-100%, значительно превышает чувствительность цитологического исследования, показатели которого варьируют в пределах 68-86%, а специфичность ВПЧ составляет 68-97%, лишь немного уступает специфичности цитологического метода 78-99% [37, 63, 81, 122, 128].

В настоящее время комбинация ВПЧ-теста и цитологического PAP-теста становится «золотым стандартом» диагностики при неопределённых результатах PAP-теста [94, 102, 108, 109, 110] и для скринингового обследования женщин старше 30 лет, так как чувствительность и прогностическая значимость отрицательного теста на ВПЧ в сочетании с отрицательным результатом цитологического теста приближаются к 100% [45, 51, 57, 61, 75].

Большое число женщин инфицированы ВПЧ типами высокого канцерогенного риска, но у большинства инфекция носит транзиторный характер и не приводит к развитию цервикального рака [135, 148, 166, 167, 211]. ВПЧ-тест не может разграничить транзиторный характер от персистирующего с потенциальной прогрессией в цервикальный рак, что является существенным недостатком данного метода диагностики.

1.3 Кольпоскопия

Кольпоскопия представляет собой высокоинформативный и недорогой метод диагностики заболеваний шейки матки, заключающийся в осмотре поверхности влагалищной части шейки матки в условиях дополнительного освещения и оптического увеличения в 8-20 раз [12, 13, 19, 33].

Выделяют простую и расширенную кольпоскопию. При проведении расширенной кольпоскопии визуально оценивают ответ нормальных и патологически измененных тканей экзоцервикса на обработку определенными медикаментозными составами: 3-5% раствором уксусной кислоты и 3% раствором Люголя, что позволяет выявить и конкретизировать изменения эпителиального покрова шейки матки, трактовка которых при обычном осмотре крайне затруднительна [12, 19, 24, 33, 36].

В некоторых странах показанием к проведению кольпоскопии служат только аномальные данные цитологии [7, 19, 60, 100, 178]. В других же странах кольпоскопия рассматривалась как рутинный метод гинекологического исследования. Предлагалось сделать кольпоскопию методом первичного цервикального скрининга, однако такой подход, наряду с преимуществами, имеет ряд недостатков, так как не существует патогномичных кольпоскопических признаков злокачественного поражения, а эндоцервикальные поражения не всегда предполагают ярко выраженные кольпоскопические проявления. Опасность

недооценки железистой патологии является зачастую более распространенной, чем патология многослойного плоского неороговевающего эпителия [19, 24, 37, 74, 137]. Частота аденокарциномы шейки матки за последние 20 лет выросла с 5% до 18-30% от общего количества инвазивных раков шейки матки. Это повышение особенно тщательно изучено в США, Норвегии, Великобритании и обнаружено у молодых женщин в возрасте до 35 лет. Чувствительность кольпоскопии для выявления CIN 3 варьирует в пределах от 60 % до 70-85%. Специфичность остается низкой (до 50%), что является причиной сверхдиагностики, несоответствующего лечения, стресса для пациенток и, разумеется, ненужных финансовых затрат [129, 172, 181, 186, 187]. Чувствительность кольпоскопии при выполнении теста на ВПЧ ненамного повышается с 87,5% до 99%, а специфичность увеличивается с 65% до 80% [72, 93, 170, 171, 205]. Присоединение теста на ВПЧ повышает чувствительность распознавания нижележащего поражения высокой степени от 66,7 до 96,3% и специфичность исследования от 54,5 до 65% [22, 37, 139, 186]. Во многих странах обходятся без первоначальной оценочной кольпоскопии у женщин с мазками, демонстрирующими поражение низкой степени, ответственно подходу к обеспечению цитологического наблюдения. Кольпоскопия может принимать полноценное участие в динамическом наблюдении за женщинами с LSIL, особенно за молодыми и беременными [14, 37, 57, 190]. Большинство обобщенных данных последних лет свидетельствуют о том, что использование кольпоскопии и цитологического исследования, дает значительно лучшие результаты при профилактических осмотрах женщин и повышает совокупную диагностическую значимость [7, 37, 93, 196, 200].

Новая классификация кольпоскопических терминов, предложенная Номенклатурным комитетом Международной федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии, была одобрена на 14-м Всемирном конгрессе по кольпоскопии и цервикальной патологии в 2011 г. в Рио-де-Жанейро [22, 24, 37, 73]. Классификация отражает патологические изменения эпителия шейки матки в соответствии с современными знаниями, структурирована и удобна для

практического применения. Одним из важнейших критериев информативности кольпоскопического исследования является возможность визуализации зоны стыка эпителия (адекватная/неадекватная кольпоскопическая картина). В новой номенклатуре ЗТ делится на три типа по соотношению экзоцервикального и эндоцервикального компонентов.

Первоначальная цель кольпоскопии – указать место биопсии и стать, таким образом, в центре цитокольпогистологического исследования. Логическим и обязательным продолжением кольпоскопии является биопсия, которая призвана подтвердить результаты визуализации. Предварительный кольпоскопический диагноз состояния шейки матки, наряду с данными цитологического исследования, ориентирует морфолога на серийное исследование материала, поскольку при выборочном методе небольшие очаги патологически измененной ткани могут быть не оценены [7, 14].

Таким образом, правильно проведенное кольпоскопическое исследование является основной предпосылкой для адекватного лечения цервикального поражения. Оно позволяет избегать опасности как «избыточного лечения», состоящего в чрезмерном иссечении здоровой ткани шейки матки, так и проведении «недостаточного лечения», которое будет недопустимым в онкологическом смысле и может иметь драматические последствия для больной. А также позволяет контролировать состояние эпителия шейки матки в различные физиологические периоды жизни женщины, избавляя ее от применения инвазивных методик диагностики и лечения, проводить контроль после лечения, своевременно выявлять рецидив патологии и посттерапевтические осложнения. Кольпоскопия не ставит диагноз, она лишь подводит к нему; она не позволяет поставить диагноз, но без нее нет диагностики [7, 19, 37, 190, 196].

1.4 Гистологический метод

Гистологический метод исследования является завершающим этапом комплексного обследования шейки матки для постановки клинического диагноза [7, 19]. В соответствии с гистологической терминологией, предложенной в 1950-х годах Reagan, предопухолевые изменения шейки матки классифицировали как дисплазию слабо выраженную (1 степень), умеренно выраженную (2 степень), резко выраженную (3 степень) и внутриэпителиальный рак (рак in situ). В 1960-х годах Richart предложил термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN), и в 1968 г. появилась новая классификация, где CIN 1 и CIN 2 соответствуют дисплазии 1 и 2 степени, CIN 3 включает дисплазию 3 и рак in situ. В настоящее время ВОЗ и Европейское руководство по обеспечению качества цервикального скрининга рекомендует для гистологических заключений CIN – классификацию (1982) [11, 37, 45, 158, 191].

Материал для гистологического исследования получают путем прицельной биопсии (под контролем кольпоскопа), эндоцервикального кюретажа, петлевой эксцизии, ампутации шейки матки или в результате более объемных операций. К проведению каждой из указанных процедур имеются определенные показания. Биопсия бывает двух видов: точечная (прицельная) и эксцизионная (расширенная). Прицельная биопсия представляет собой взятие одного кусочка ткани из наиболее измененного участка аномального эпителия. Она может выполняться биопсийными щипцами или их разновидностью – конхотомом, скальпелем, радиоволновой петлей [7, 8, 39, 185]. Прицельная петлевая биопсия при использовании радиохирургии под контролем кольпоскопа является стандартной процедурой обследования и более щадящей для тканей шейки матки. Однако, ошибка в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2-3 степени при использовании точечной биопсии составляет 18-55% [19, 199]. Использование метода множественной биопсии способствует повышению диагностической информативности. При заборе биологического материала из 3-4

квадрантов чувствительность повышается при CIN 2 до 81,3%, а при взятии биоптата из 2 квадрантов она составляет всего 49% [7, 8, 25]. По данным Оламовой А.О. и соав. (2011) гистологическое заключение во всех фрагментах шейки матки было одинаковое только у 11,4% пациенток. Недооценка тяжести процесса может стать причиной ошибочного диагноза и как следствие неадекватного лечения. Петлевая электроэксцизия (ПЭЭ) – это процедура иссечения аномальной ткани тонкой проволочной электропетлей различных размеров и формы с захватом нижней части цервикального канала. Самым главным достоинством данной методики является возможность тотальной гистологической оценки всего удаленного образца после осуществления процедуры. Методика проста и доступна в любом лечебном учреждении, не требует дорогостоящей аппаратуры. Вместе с тем продолжают публиковаться данные о том, что после ПЭЭ чаще отмечаются осложнения последующей беременности, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой [52, 65, 69, 107, 120]. Noehr В. с соавт. (2009) по результатам своей работы заключили, что увеличение высоты конуса при эксцизии шейки матки прямо ассоциировано с увеличением частоты преждевременных родов. Однако, R. Reilly с соавт. (2011) изучали вопросы лечения предраковых заболеваний шейки матки в плане прогноза исходов последующих беременностей на примере 174 325 женщин в возрасте от 20 до 39 лет. Авторы сделали заключение, что нет повышения риска рождения маловесных детей и преждевременных родов у женщин, получавших какие-либо виды хирургического лечения при интраэпителиальных поражениях шейки матки до наступления беременности [53, 67, 133, 134, 198].

В связи с противоречивыми данными в настоящее время для ПЭЭ определены следующие показания [24, 37]:

- выраженные аномальные кольпоскопические картины близко к зеву при возрасте пациенток старше 30 лет;
- аномальные картины при неадекватной кольпоскопии с подозрением на поражение канала, когда стык эпителиев четко не визуализируется;
- аномальная цитограмма из цервикального канала.

Противопоказаниями являются воспалительные процессы нижних отделов гениталий [7, 24, 37]. Раньше достаточно часто биопсия тканей шейки матки выполнялась электропетлей. В США петлевая электроэксцизия шейки матки называется LEEP (Loop electrosurgical excision procedure), в Европе – LLETZ (Large loop excision of transformation zone). Однако биопсия электропетлей часто неприемлема, так как при этом материал, подвергшийся термическому воздействию, существенно изменяет свою структуру, что значительно снижает информативность последующего гистологического исследования [7, 24, 37]. Оптимальным является проведение биопсии из патологически измененных тканей радиохирургическим методом. Крайне важным преимуществом радиохирургической эксцизии является возможность получения при биопсии практически неповрежденной ткани, подлежащей любым морфологическим исследованиям. Методы радиоволновой хирургии являются новыми высокоэффективными методами, оказывают минимальное воздействие на поврежденный участок, глубина иссекаемого участка контролируется врачом во время проведения манипуляции, а в послеоперационном периоде репаративные процессы протекают быстро, не приводя к образованию грубой рубцовой ткани.

Конизация шейки матки представляет собой разновидность эксцизии. В соответствии с современными стандартами используется треугольный электрод-парус, который погружается в цервикальный канал до внутреннего зева или ближе, затем по часовой стрелке, начиная с 4-6 часов, электрод поворачивают на 360 градусов. Однако, после конизации течение беременности осложняется по сравнению с обычной популяцией угрозой преждевременных родов в 28,2% против 10,3%; преждевременным разрывом плодных оболочек в 21,2% против 12,34%; преждевременными родами в 18,67% против 6,8%; кесаревым сечением в 24,6% против 16,6% [19]. Проблема преждевременных родов возникает в связи с нарушением эндоцервикальной экосистемы, вызванным резекцией ткани эндоцервикса. Эти нарушения выражены при высоте резецированного конуса в пределах 2 см, смягчены, если высота иссечения не превышает 1,5 см, и почти исчезают при высоте конуса менее 1 см [133, 150]. Такой способ забора материала

позволяет достоверно охарактеризовать весь патологический процесс, получить информацию о характере краев удаленного конуса и уточнить, радикально ли удалено поражение.

При отсутствии четкой границы аномальной зоны трансформации или при аномальных результатах цитологического мазка, взятого из цервикального канала, дополнительно проводится выскабливание слизистой оболочки цервикального канала (кюретаж) для оценки ее состояния [5, 24, 37]. Процедура обычно проводится под локальной парацервикальной анестезией с помощью специальной небольшой кюретки. Инструмент вводится до внутреннего зева, плотно прижимается заостренной поверхностью к стенке, после чего осуществляется движение сверху вниз по направлению от внутреннего зева к наружному постепенно вдоль всех стенок канала. Материал собирается в сосуд и направляется на гистологическое исследование. Кюретаж весьма распространен в США, где он рассматривается как часть кольпоскопического исследования, в то время как, например, в Англии эта процедура используется не так широко [7, 24, 37]. Недостатком кюретажа является то, что полученный материал нередко скудный, содержит слизь, кровь, фрагменты цилиндрического эпителия канала и фрагменты плоского эпителия и редко может содержать участки стромы. Диагностическая эффективность кюретажа для предрака, аденокарциномы колеблется от 50% до 90% [24, 37]. В последние годы идут споры об одинаковой эффективности кюретажа и эндобрашинга (Endocervical Brushing). При последнем материал забирается из цервикального канала с помощью щетки особой формы и жесткости путем погружения в канал и поворота внутри не менее 5 раз. Полученный материал подается как гистологический образец и фиксируется в формалине. Другой путь хранения материала после эндобрашинга – помещение щетки с материалом внутрь специальной трубочки [24, 37].

Вопросы о способе получения материала для гистологического исследования продолжают обсуждаться, так как этот этап, являясь заключительным в диагностической цепочке, определяет дальнейшую тактику ведения пациенток с цервикальной патологией.

1.5 Молекулярные маркеры пролиферации и малигнизации

Процесс цервикального канцерогенеза характеризуется нарастанием молекулярно-генетических повреждений эпителия шейки матки. Некоторые продукты этих повреждений могут стать прогностическими и диагностическими маркерами опухолевой прогрессии и в будущем послужить основой для создания тестов скрининговой системы или стать объектом таргетной терапии [1, 10, 16, 37, 216]. В последнее время много внимания уделяется значению иммуногистохимических показателей, отражающих функциональное и биохимическое состояние опухолевых клеток для оценки особенностей течения и исхода онкологического заболевания и его чувствительности к проводимой терапии. Наибольшее внимание привлекают маркеры p16ink4a, E6/E7 мРНК ВПЧ высокого канцерогенного риска и Ki-67 [141, 184, 194, 206, 209].

Маркер опухолевой трансформации Ki-67 у пациентов с ASCUS и LSIL демонстрирует чувствительность 96%, специфичность 67%, позитивную прогностическую ценность 49%, а отрицательную прогностическую ценность 98% для обнаружения поражений высокой степени [97, 116, 142, 144, 197].

Мета-анализ 27 исследований, оценивающих использование p16ink4a в цервикальных образцах, продемонстрировал, что экспрессия p16ink4a повышается пропорционально серьёзности цитологической патологии от 12% в нормальных образцах до 45% для ASCUS и LSIL и 89% для HSIL [168]. Получены статистически значимые различия между разными степенями поражения. При CIN 1 (27,94%) и CIN 2 (47,93%) экспрессия p16 ниже, чем при CIN 3 (73,47%) и инвазивной карциноме (72,70%) ($p < 0,0005$) [92, 115, 143, 145, 169].

Прогрессия из ПВИ в предрак и рак шейки матки происходит только при постоянной экспрессии E6 и E7 [49, 111, 136]. Повышенный синтез онкобелка E7 указывает на интегративную фазу инфекционного процесса, когда ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток и вероятность спонтанной ремиссии очень мала. Уровень E7 достоверно коррелирует с агрессивностью

зарождающегося опухолевого процесса, а анализ E6 и E7 мРНК типов высокого онкогенного риска представляется полезным для текущей оценки риска развития цервикальных неоплазий в сравнении только анализа вирусной ДНК-ВПЧ, которые не сообщают о вирусной активности. Обнаружение E6 и E7 мРНК ВПЧ высокого канцерогенного риска может служить лучшим диагностическим методом, чем ВПЧ-тест, что позволит избежать чрезмерного контроля за пациенткой и проведения излишних процедур, в том числе и инвазивных, и приведёт к улучшению качества жизни пациенток [111, 115, 208].

Двойное окрашивание на p16 и Ki-67 показывает сходную чувствительность и повышенную специфичность по отношению к тестированию на ВПЧ ВКР. Для обнаружения CIN 2/3 чувствительность/специфичность теста на ВПЧ ВКР и p16/Ki-67 составили 89,29%/14,94% и 96,43%/60,92% соответственно. Диагностическая ценность была статистически значимо выше для p16/Ki-67 в сравнении с тестированием на ВПЧ ВКР. Широкое использование маркеров опухолевой трансформации в ранжировании цитологических препаратов может в результате значительно снизить затраты на обнаружение цервикальных предраков без ущерба в отношении качества [144].

Настоящая система цитологического скрининга и ведение аномальных результатов привели к снижению инвазивного рака шейки матки. Однако, число женщин с предраковыми поражениями шейки матки остается достаточно высоким. Использование p16ink4a, Ki-67 и т.д. для диагностики и прогноза цервикальных поражений в порядке помощи для дифференцировки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой и высокой степеней в трудных биопсиях может быть полезной в случаях, когда гистологический диагноз поставить сложно [203].

1.6 Оптико-электрическая диагностика

Сканер TruScreen – оптико-электронная система, которая в режиме реального времени используется для диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки [24, 32, 37, 140]. Принцип работы основан на различии емкостного сопротивления среди различных типов тканей. При прикосновении зондом сканера TruScreen к поверхности шейки матки генератор создаёт световые импульсные волны определённых частот. Датчик регистрирует и формирует кривую затухания, отражающую электроемкостные свойства ткани – способность ткани удерживать или рассеивать заряд, выявляя изменения в базальных и стромальных слоях. В зависимости от качества МПЭ сигнал отражается по-разному, оптические свойства аномального эпителия меняются значительно, вероятность определения атипичного эпителия очень высока. Сканер также регистрирует увеличение циркуляции крови и изменения кровеносного русла, характерные для предраковых состояний. Сигнал передается на компьютер, где проводится сравнение полученных результатов с интегрированной базой данных 2000 пациенток из разных географических широт и этнических групп с различными гистологическими диагнозами [24, 32, 37]. После этого сканер Truscreen автоматически анализирует полученные данные и немедленно распечатывает отчёт на бумажном носителе в одном из вариантов: «Normal» или «Abnormal» (CIN 1 – 3, инвазивный рак). Результат не будет распечатан, пока не будет исследовано минимум 15 точек. Процедура занимает 1-2 минуты и абсолютно безболезненна для пациентки. В сканере Truscreen используются одноразовые датчики для более точной диагностики и защиты от перекрестных инфекций. Принцип и алгоритм этого метода диагностики разработан в сотрудничестве с Австралийским Правительственным подразделением прикладных исследований (The Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO) для проведения диагностики нормальных и патологических (раковой и предраковой) тканей [24, 37].

В течение последних 10 лет TruScreen прошел длительный период апробации и исследований, которые включали более 5000 женщин в Австралии, Бразилии, Италии, на Филиппинах, в Китае, России, ЮАР, Великобритании и США.

По данным корейских авторов (2009) специфичность TruScreen составляет 82%. Чувствительность для CIN 1 оценивается в 63%, а для CIN 2/3 и плоскоклеточного рака в 85%. Чувствительность комбинации Pap-теста и TruScreen для обнаружения CIN 1 составляет 96,8% и 92,4% для CIN 2/3. Чувствительность TruScreen для CIN 1 и CIN 2/3 определены в 75,8 % и 77,3% соответственно. Специфичность для нормы составила 85,1% [22, 32]. По данным оптико-электронного обзора (2011) специфичность для LSIL оценивалась в 65,7%, а для HSIL и плоскоклеточной карциномы в 90,38%. Специфичность для нормы составила 78,89% [24, 32, 37].

Таким образом, учитывая высокую чувствительность метода и ряд положительных моментов, таких, как хорошая переносимость, неинвазивность и получение немедленного результата методика оптико-электронного сканирования может быть эффективным дополнением для скринингового обследования, так как обеспечивает более высокое обнаружение CIN в комбинации с другими методами диагностики цервикальной патологии.

1.7 Оптическая когерентная томография

Метод оптической когерентной томографии (ОКТ) в качестве зондирующего излучения использует свет ближнего инфракрасного диапазона с мощностью порядка 1 мВт, который не оказывает повреждающего действия на ткани. Глубина зондирования, достигающая 2 мм, является достаточной для обследования покровных тканей. Разрешающая способность 10–15 мкм позволяет различать структуру оптических неоднородностей биологических тканей,

обусловленных вариациями коэффициента обратного рассеяния [26]. На настоящий момент в мире более 100 исследовательских групп, которые занимаются изучением и оценкой возможностей ОКТ применительно к тканям человека, в том числе и в России (Институт прикладной физики РАН и Нижегородская государственная медицинская академия).

Результаты исследований интактных и патологически измененных тканей (Кузнецовой И.А, 2003, 2013; Сноповой Л.Б, 2010; Шаховой Н.М., 2004; Январевой И.А., 2007;) показали, что методом ОКТ могут быть оценены структурные изменения эпителия и подлежащих слоев слизистых оболочек человека, за счет различий в рассеянии света структурными компонентами тканей и органов [15, 21, 26]. Показано, что достоверным оптическим признаком доброкачественного характера патологического процесса в слизистых оболочках является слоистая структура оптических изображений. В работах (Кузнецовой И.А, 2003, 2013, Шаховой Н.М., 2004, Январевой И.А., 2007 Сноповой Л.Б, 2010) выявлено, что прогрессирование структурных нарушений приводят к исчезновению горизонтальной упорядоченности элементов изображения. Установлено, что оптические изображения легкой степени дисплазии эпителия не обладают специфичностью, и, в целом, остаются структурными и отражают такие признаки, как ороговение, гиперплазия многослойного плоского эпителия, акантоз. В то время как, при тяжелой дисплазии и раке *in situ* теряется контраст между эпителием и стромой, что выражается в полной или почти полной потере структурности оптических изображений, полученных методом оптической когерентной томографии [15, 21, 26].

По данным Кузнецовой И.А, 2003, 2011 гг. оптическая когерентная томография способна прижизненно визуализировать слизистую оболочку шейки матки на уровне слоев и внутритканевых элементов. Чувствительность метода в распознавании неоплазии слизистой оболочки составляет 82%, специфичность — 78%. Использование ОКТ-исследования и кольпоскопии повышает диагностическую ценность последней с 48 до 81%. благодаря способности дифференцировать кольпоскопические признаки по риску возможной

малигнизации на основании оптических изображений, что позволяет снизить объем биопсий на 34% и хирургическую агрессию при диагностике плоскоклеточных интраэпителиальных поражений различной степеней [15].

Возможность повышения диагностической ценности ОКТ в диагностике патологии шейки матки с помощью контроля степени прижатия зонда к сканируемой ткани впервые описана и экспериментально оценена в работе О.В. Качалиной О.В с соавт., 2014 г.. Методика применения измерителя прижима для выполнения ОКТ-ассоциированной компрессии на примере различных преинвазивных цервикальных состояний повышает диагностическую точность метода с 71 до 84,4%, специфичность – с 69 до 85,3%, чувствительность – с 80 до 81,4% и снижает процент ошибок с 28,6 до 15,56% при хорошем индексе согласия специалистов каппа – 0,68 [38].

Таким образом, оптическая когерентная томография, являясь высокоразрешающим неинвазивным быстродействующим прижизненным методом визуализации, представляет собой новый способ получения и изучения структурной организации тканей человека.

1.8 Электроимпедансная томография

Электроимпедансная томография (томография электрического импеданса, изначально томография приложенных потенциалов) – метод получения изображений пространственного распределения электрического импеданса в объекте с помощью электрических измерений, проводимых на его поверхности, и последующего решения обратной задачи. Б.Браун и Д. Барбер из Шеффилдского университета (Великобритания) предложили в 1983 году этот метод и впервые в 1985 году представили электроимпедансную томографию руки, тем самым открыв новую область исследования. В настоящее время электроимпедансная томография превратилась в интенсивно развивающуюся область исследований, в

которую вовлечены несколько десятков исследовательских групп во всем мире. Наибольшее количество групп приходится на западную Европу, прежде всего, на Англию, Испанию, Германию, Францию и на США.

Результаты биоимпедансных исследований можно найти в самых разнообразных по тематике монографиях и периодических изданиях, но каждые три года наиболее интересные данные по медицинским, техническим и методическим аспектам биоимпедансных технологий публикуются в материалах ICEBI (International Conference on Electrical Bio-Impedance).

В России электроимпедансная томография начала развиваться с начала 90-х годов. За короткое время были достигнуты результаты мирового уровня, как в создании измерительной аппаратуры, так и в разработке алгоритмов реконструирования изображений. Все научные разработки проводились в ФГБУН Институте радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН руководителем группы электромагнитной томографии, доктором физико-математических наук, старшим научным сотрудником Александром Владимировичем Корженевским, а также при непосредственном участии заместителя директора ИРЭ РАН, доктора физико-математических наук, академика Владимира Алексеевича Черепенина.

Единственным диагностическим прибором, выпускаемым серийно и использующим метод электроимпедансной томографии, является маммограф электроимпедансный многочастотный «МЭМ» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02744) и его предшественник «МЭИК». Прибор имеет фиксированную геометрию измерительной матрицы, следовательно, нет сложностей с позиционированием (или получением координат) электродов. Прибор используется более 10 лет в России и за рубежом для диагностики заболеваний молочных желез, в том числе для выявления рака. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 744 от 1 декабря 2005 года «Маммография электроимпедансная» код А 05.20.001 входит в стандарт медицинской помощи больным со злокачественными образованиями молочной железы. Метод маммография электроимпедансная (электроимпедансная

томография) включен в Национальное Руководство по маммологии (В.П.Харченко и Н.И. Рожковой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, - 328с).

Для обеспечения своевременной диагностики цервикальной патологии был разработан гинекологический электроимпедансный томограф, в котором использован опыт создания и клинической эксплуатации электроимпедансного маммографа «МЭМ». Гинекологический импедансный томограф «ГИТ» позволяет визуализировать пространственное распределение электропроводности шейки матки и оценить ее количественно. Прибор «ГИТ» включает измерительный зонд диаметром 30 мм, оканчивающийся матрицей из 48 электродов, которая кабелем длиной 1 метр и разъемом подключается к измерительному блоку, а также отводящий электрод-прищепку, состоящий из двух электродов: одного для инъекции тока и другого для измерения разницы потенциалов, которые всегда участвуют в инъекции и измерениях соответственно. Набор данных для реконструкции, получаемый с 48 электродов «ГИТ», позволяет визуализировать исследуемый объект в реальном масштабе времени. Визуализация осуществляется в виде трех сечений на расстоянии 2, 5, 8 мм от измерительной матрицы. Кроме томографических сечений программа отображает также карту хороших/плохих контактов матрицы электродов. Частота сигнала при исследовании может задаваться в диапазоне от 10 до 50 кГц [104, 149].

В современной научной литературе есть данные об использовании электроимпедансной томографии для оценки состояния шейки матки в норме, при патологии и беременности. Сотрудники Шеффилдского университета сравнивали данные цервикальной импедансной спектрометрии у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и нормой. В исследование были включены 87 женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями по результатам цитологического исследования. Для измерения электрического импеданса цервикального эпителия использовался зонд с четырьмя золотыми электродами. Оценивалась корреляция результатов цитологии, данных, полученных при проведении кольпоскопии, гистологических образцов от прицельной биопсии и

показателей импеданса. По результатам исследования авторы сделали заключение, что цервикальная импедансная спектрометрия может рассматриваться как перспективный инструмент скрининга с аналогичными чувствительностью и специфичностью (80–90% при обнаружении CIN 2/3, подтвержденных гистологически), используемых в настоящее время скрининговых тестов (цитологическое исследование), но с преимуществом обеспечения мгновенных результатов. В настоящее время они продолжают работу по улучшению измерительного зонда для применения его в клинической практике.

J.A. Tidy, V.H. Brown определяли точность обнаружения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, используя электроимпедансную спектрометрию совместно с кольпоскопией. Проспективное сравнительное мультицентровое клиническое исследование, проходившее на базе трёх клиник: две в Англии и одна в Ирландии. Общее количество женщин 474, со средним возрастом 33,2 года. Согласно их данным, диагностическая точность кольпоскопии повышалась при сочетании последней с электроимпедансной спектроскопией. Положительная прогностическая ценность увеличивалась с 78,1% (95% ДИ 67,5-86,4) до 91,3%, специфичность с 83,5% (95% ДИ 75,2-89,9) до 95,4%, чувствительность была значительно снижена с 73,6% (ДИ 63,0-82,5) до 62,1%, отрицательная прогностическая ценность не изменилась. На основании полученных данных авторы сделали выводы, что электроимпедансная спектрометрия может быть дополнением к кольпоскопии и может привести к более качественному ведению пациенток и снижению количества необоснованных инвазивных манипуляций [40].

Данные другого проспективного исследования описывают роль цервикальной импедансной спектроскопии в прогнозировании течения и исхода индуцированных родов [155]. Авторы работы определяли, какая конфигурация зонда для измерения импеданса шейки матки является предиктором исхода индуцированных родов и сравнивали результаты с цифровыми оценками шкалы Bishop. 205 женщин с индуцированными родами были включены в исследование. Им была выполнена оценка импеданса четырьмя зондами с разными диаметрами

(3, 6, 9 и 12 мм). Из четырех размеров зонда только зонд с диаметром 12 мм зарекомендовал себя в диагностических целях. В частотном диапазоне 19-156 кГц показатели, полученные этим зондом, были выше у женщин, родивших путем кесарева сечения, чем те, кто родили естественным путем, и продолжительность родов была больше 24 часов. Сопротивление тканей шейки матки при частоте 78,1 кГц лучше всего предсказывало влагалищные роды (чувствительность составила 71,0%, а специфичность 56,5%, $p < 0,01$) и продолжительность родов > 24 часов (чувствительность 71%, специфичность 59%, $p < 0,05$). В сравнении, цифровая оценка с использованием шкалы Bishop не предсказывала ни вагинальные роды, ни их продолжительность. Однако шкала Bishop прогнозировала время до начала родов > 12 часов и интервал индукции родов < 24 часа (чувствительность 77%, специфичность 76%, $p < 0,05$). Результатом данного исследования стала констатация авторами факта, что удельное сопротивление тканей шейки матки может предсказывать продолжительность и исход индуцированных родов, но полученные в настоящем исследовании данные не позволяют обеспечить немедленную клиническую значимость данных результатов.

Рак шейки матки является абсолютно предотвратимым заболеванием, так как процесс цервикального канцерогенеза многостадийный и длительный. Существующие на сегодняшний момент методы диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки, бесспорно, позволили снизить заболеваемость и смертность от данной патологии, но не привели к прекращению существования этой нозологии. Большое число женщин репродуктивного возраста с частичной или вовсе нереализованной детородной функцией погибают от этого заболевания, что является мировой проблемой. Именно поэтому продолжается поиск более совершенного способа диагностики цервикальной патологии. Как показывает обзор литературы, проблема является чрезвычайно актуальной и требует дальнейшего изучения, так как только комбинация методов повышают чувствительность и специфичность обнаружения патологии, но не достигают 100% [147, 155, 164, 195, 201].

Таким образом, на основании данных литературного обзора можно сделать вывод о целесообразности дальнейшего изучения методов диагностики, совместного их использования и своевременного внедрения в практику. Изложенные моменты явились главным мотивом для проведения настоящего исследования, целью которого стало оценить возможности электроимпедансной томографии в диагностике заболеваний шейки матки и определить ее нишу в диагностической последовательности, т.к. визуализация электрических свойств открывает принципиально новый канал получения информации о состоянии тканей и органов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация и объем исследований

Материалом для исследования послужили данные комплексного обследования 241 женщины в возрасте от 18 до 50 лет, которое включало: первичное собеседование с целью изучения анамнеза, осмотр в зеркалах, бимануальное обследование, бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища, бактериологическое исследование материала из цервикального канала и влагалища, цитологическое исследование цервикального канала и влагалищной порции шейки матки, обследование на урогенитальные инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в качественном исполнении (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, ВПЧ 16 и 18 типов), расширенную кольпоскопию, иммуноцитохимическое определение онкомаркера p16ink4a, биопсию для гистологической верификации диагноза (по показаниям, как заключительный этап диагностики у 78 пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени в возрастной группе после 30 лет, плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени и цервикальным раке). Обследование проводилось в период 2011-2014 гг. на базе ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», медицинского центра ООО «Гармония» и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области».

В результате проведенного комплексного обследования были сформированы следующие клинические группы:

- 1 группа – 63 женщины без патологии шейки матки (норма, группа контроля);
- 2 группа – 72 женщины с воспалительными заболеваниями шейки матки (шифр МКБ-Х N72.0);

- 3 группа – 46 женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени (LSIL) (шифр МКБ-Х N87.0);
- 4 группа – 33 женщины с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (HSIL) (шифр МКБ-Х N87.1, N87.2);
- 5 группа – 27 женщин с цервикальным раком (шифр МКБ-Х D06.0, D06.1).

Шейка матки подвержена влиянию гормональных факторов, что можно проследить при динамическом наблюдении в течение менструального цикла (симптом зрачка). В первую фазу менструального цикла под влиянием эстрогенов количество слизи, продуцируемой цилиндрическим эпителием эндоцервикса, увеличивается, вследствие чего происходит механическое расширение цервикального канала, что при осмотре определяется расширением наружного зева. Во вторую фазу менструального цикла доминирует влияние прогестерона, что характеризуется уменьшением количества цервикальной слизи и изменением ее характера, что подтверждается уменьшением диаметра наружного зева, а также изменением электропроводности в виду изменения физико-химических особенностей.

В мире в настоящий момент формируется тенденция к консервативной направленности ведения женщин с цервикальной патологией, особенно молодых женщин в возрасте до 30 лет [37, 45, 57, 61, 138]. Отсутствие универсального диагностического метода, по-прежнему, вызывает беспокойство у гинекологов в повседневной практике, поэтому подтверждение патологии шейки матки несколькими методами является критерием снижения показателей неадекватности диагностики, а, следовательно, и лечения.

С учетом перечисленного, в основных клинических группах выделены подгруппы, которые формировались на основе диагностированной патологии, данных о циклических морфофункциональных изменениях, происходящих в шейки матки (первая и вторая фазы МЦ) и мировых тенденций консервативной направленности ведения пациенток, учитывая возрастной критерий. Распределение количества наблюдений представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Количество наблюдений в норме и при различных видах патологии шейки матки (клинические группы) с учетом возраста и фазы МЦ

№	Группы	До 30 лет	После 30 лет	Всего
1	Норма: 1 фаза МЦ	33	30	63
	Норма: 2 фаза МЦ	33	30	
2	Воспаление: 1 фаза МЦ	50	22	72
	Воспаление: 2 фаза МЦ	50	22	
3	LSIL: 1 ф. МЦ	28	18	46
	LSIL: 2 ф. МЦ	28	18	
4	HSIL: 1 ф. МЦ	15	18	33
	HSIL: 2 ф. МЦ	15	18	
5	Цервикальный рак: 1 ф. МЦ	0	27	27
	Цервикальный рак: 2 ф. МЦ	0	27	
Всего 241				

Все обследованные женщины подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Формирование клинических групп выполнялось в строгом соответствии критериям включения, согласно выявленной традиционными методами диагностики цервикальной патологии.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Сбор анамнеза

При сборе анамнеза особое внимание обращалось на сведения о жалобах (боль, патологические выделения из влагалища, нарушение менструального цикла), гинекологическом анамнезе (возраст полового дебюта, количество половых партнеров, аборт, родов, способ контрацепции, заболевания шейки матки, ИППП) и курении.

2.2.2. Осмотр влагалища, шейки матки в зеркалах и бимануальное (двуручное влагалищно-брюшностеночное) исследование

Осмотр проводился по общепринятой методике вне менструации с использованием гинекологического зеркала (двустворчатое зеркало Куско) в соответствии размеру влагалища женщины. Во время проведения осмотра оценивались: состояние стенок влагалища и шейки матки, включая размеры, цвет, поверхность (гладкая или бугристая), наличие видимых патологических отклонений влагалищной части шейки матки (лейкоплакия, эндометриоз, полипы), а также характер влагалищных выделений (цвет, запах, объем) [5, 6].

Для двуручного исследования органов малого таза во влагалище вводились указательный и средний палец одной руки, а другой рукой пальпировали матку и придатки через переднюю брюшную стенку. При прощупывании матки определяли ее форму, размеры, положение, подвижность и плотность. Затем проводили исследование придатков (маточные трубы и яичники) поочередно с правой и левой стороны [5, 6].

2.2.3. Бактериоскопическое (микроскопическое) исследование

Материал для исследования забирали с помощью гинекологического универсального зонда ЗГУ «ЦМ» из заднего свода влагалища и цервикального канала и наносили тонким равномерным слоем на предметное стекло. После высушивания мазок окрашивали по Граму. Оценивали наличие эпителия в препарате, количество лейкоцитов, эритроцитов, морфотип бактерий (кокки, коккобациллы, лактобациллы), наличие диплококков, расположенных вне- и

внутриклеточно. В соответствии с результатами исследования различали четыре степени чистоты мазка:

- I степень – определяются единичные лейкоциты в поле зрения, флора палочковая (лактобациллы);

- II степень – лейкоцитов 10-15 в поле зрения, на фоне палочковой флоры встречаются единичные кокки;

- III степень – лейкоцитов 30-40 в поле зрения, лактобацилл мало, преобладают кокки;

- IV степень – большое количество лейкоцитов, лактобациллы отсутствуют, микрофлора представлена различными микроорганизмами; могут быть гонококки, трихомонады.

Патологическими считали мазки III и IV степени чистоты [5, 6].

Исследование проводилось на базе лаборатории медицинского центра ООО «Гармония».

2.2.4. Бактериологическая диагностика

У женщин всех групп проводили изучение характера микрофлоры влагалища бактериологическим методом, руководствуясь методическими указаниями 4.2.1890-04 «4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» Федерального центра Госсанэпиднадзора Минздрава России, утвержденных 4 марта 2009 года на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области».

Метод основан на посеве биологического материала на неселективные и селективные питательные среды с целью получения роста микроорганизмов, первичной дифференциации для последующего исследования на основе изучения характера роста, морфологии, оксидазной и каталазной активности, гемолиза.

Забор материала для исследования осуществляли в условиях процедурного кабинета из цервикального канала стерильным тампоном с переносом в пробирку, в которой находилась специальная жидкая транспортная среда – среда Эймса, которая представляет собой очередную модификацию базовой транспортной среды Стюарта. Эти среды имеют известный состав, они полужидкие и не обладают питательностью, что предупреждает размножение микроорганизмов. Исследуемый материал благодаря составу сред может находиться до 3 суток при температурном режиме от 5 до 25⁰С.

В дальнейшем материал помещали в специальную питательную среду – мясо-пептонный агар, которая помещалась в термостаты, где создавали условия, необходимые для размножения микроорганизмов (температура, влажность, газовая смесь). По истечению определенного времени проводились контрольные осмотры питательных сред. Рост микроорганизмов происходил в виде колоний, обладающих видимыми характеристиками: размером, плотностью, формой, цветом. Для дифференцирования микроорганизмов, сходных по типу колоний и (или) микроскопической картине проводили дополнительное исследование по способностям микроорганизмов разлагать некоторые неорганические и органические соединения, так называемое исследование с помощью биохимического ряда.

Для оценки роста использовали следующие уровни микробного обсеменения: в зоне посева тампоном рост до 10 колоний микроорганизмов – скудный рост; рост от 10 до 100 колоний – умеренный рост; рост до 500 колоний – большое количество и сливной рост колоний – массивное количество. Первая и вторая степень роста могут свидетельствовать о контаминации материала нормальной микрофлорой или носительстве, третья и четвертая степени роста указывают на этиологическую значимость выделенного микроорганизма.

Идентификацию выделенных культур проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и ферментативным свойствам, согласно руководству по систематике бактерий Берджи. После образования колоний

производили определение микроорганизмов и оценивали их чувствительность к антибиотикам и антибактериальным препаратам.

Исследование материала выполнялось на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области».

2.2.5. Цитологическое исследование

Цитологический метод основан на морфологическом исследовании эпителиальных клеток слизистой оболочки шейки матки и цервикального канала [35, 36]. Забор материала осуществлялся не ранее чем на 5-й день менструального цикла и не позднее, чем за 5 дней до предполагаемого начала менструации; не ранее чем спустя 24 часа после полового сношения, использования лубрикантов, раствора уксуса или Люголя, тампонов или спермицидов, спринцевания, введения во влагалище медикаментов, свечей, кремов, в том числе кремов для выполнения ультразвукового исследования; а также в отсутствие симптомов острой инфекции с захватом зоны стыка плоского и цилиндрического эпителиев. Перед получением материала шейку матки обнажали в зеркалах. Забор материала проводили при помощи одноразовой цервикальной щеточки (Cervix-Brush, Cytobrush), которая вводилась во влагалище под контролем глаза. Конус щеточки осторожно направлялся в цервикальный канал и выполнялось 5 полных круговых вращений – три по часовой стрелки и два – против часовой. Наконечник с материалом помещали в контейнер с жидкой транспортной средой. В лаборатории производилось центрифугирование среды с получением монослойных мазков с последующей окраской по Папаниколау. Классификация результатов цитологического исследования была выполнена на основании Terminology Bethesda System (Терминологическая система Бетесда) [22, 24, 37, 123, 191]. Начальным компонентом интерпретации цервикальных мазков являлась оценка адекватности образца. Удовлетворительным образцом считался препарат,

содержащий более 5000 хорошо визуализированных плоских клеток с указанием наличия или отсутствия эндоцервикального компонента и элементов зоны трансформации. Отсутствие элементов эндоцервикса и зоны трансформации указывалось цитологом, но не являлось критерием для классификации мазка как «неудовлетворительный». Заключение цитологического исследования содержали следующие формулировки:

- Негативный в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности (включая наличие *Trichomonas vaginalis*; *Candida spp.*; изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; бактерии, морфологически соответствующие *Actinomyces sp.*; клеточные изменения, соответствующие герпетической инфекции; реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, облучением, внутриматочной контрацепцией; железистые клетки после гистерэктомии; атрофия).
- Атипия клеток плоского неороговевающего эпителия: атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASCUS) или атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (ASC-H); низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL): ВПЧ-эффект, CIN1; высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): CIN2 и CIN3, carcinoma in situ, плоскоклеточный рак.
- Атипия клеток цилиндрического эпителия: атипичные железистые клетки (AGC): эндоцервикальные, эндометриальные или неопределенные (NOS); атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные: эндоцервикальные или неопределенные (NOS); эндоцервикальная аденокарцинома in situ (AIS), аденокарцинома.
- Другое: Эндометриальные клетки у женщин старше 40 лет.

Исследование препаратов осуществлялось на базе цитологической лаборатории ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница».

2.2.6. Иммуноцитохимическое определение онкомаркера p16ink4a

Для иммуноцитохимической оценки экспрессии ВПЧ-ассоциированного белка p16ink4a материал получали с шейки матки при помощи специальных щеточек (Cervix-Brush, Cytobrush), наконечники которых помещали в контейнер с адаптированной транспортной средой и хранили при температуре +4 – +8°C не более 10 дней. В дальнейшем клеточная суспензия обрабатывалась на цитоцентрифуге Rotofix 32 (Hettich, Германия) с последующим формированием мазка. Для иммуноцитохимического исследования использовался набор CINtec Cytology Kit (MTM Laboratories, Германия). Мазок высушивался на воздухе и фиксировался в 95% раствором этилового спирта в течение 10 минут. Далее проводилась демаскировка антигенов в водяной бане при температуре 95°C в течение 10 минут в растворе Epitope Retrieval Solution. После остывания в течение 20 минут при комнатной температуре стекла с мазками промывались в трис-буфере. Применялись первичные антитела фирмы MTM Laboratories AG, клон Е6Н4 с инкубацией во влажной бане в течение 30 минут. Для детекции использовалась полимерная система визуализации с диаминобензидином в качестве хромогена. Промывка осуществлялась при помощи трис-буфера с твином. Реакция считалась позитивной, если хотя бы одна диспластическая клетка оказывалась позитивной на p16 (коричневое окрашивание). Оценивались ядерная реакция и ядерная реакция совместно с цитоплазматической. Исследование препаратов осуществлялось на базе цитологической лаборатории ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница».

2.2.7. Молекулярно-биологический метод

Молекулярно-биологические методы диагностики направлены на обнаружение частиц ДНК возбудителя с помощью высокотехнологичных молекулярно-биологических технологий в материале, полученном от пациента. Наличие ИППП устанавливалось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в качественном исполнении. Женщины обследовались на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, ВПЧ 16 и 18 типов. Материал получали из уретры, цервикального канала и влагалища с помощью универсального гинекологического зонда УГЗ «ЦМ», который помещался в пробирку с специальным реагентом для доставки в лабораторию ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области». Перед забором женщина не мочилась в течение не менее 2 часов; после незащищённого полового контакта прошло не менее трех недель; менструация на момент забора отсутствовала.

2.2.8. Расширенная кольпоскопия

При проведении расширенной кольпоскопии (РКС) задачами были: изучить под микроскопом состояние эпителия шейки матки; определить локализацию и границы поражения; выполнить прицельную биопсию.

Расширенная кольпоскопия выполнялась по стандартной методике при использовании кольпоскопа МК 200 с цифровой видеосистемой и программным обеспечением (производство Научно-инженерного центра «Сканер») на базе ООО «Гармония». В ходе процедуры оценивалась адекватность кольпоскопической картины, отражающая возможность визуализации зоны стыка эпителиев и тип зоны трансформации (ЗТ). По соотношению экзоцервикального и

эндоцервикального компонентов выделяли: ЗТ 1 типа визуализируется полностью, ЗТ 2 типа имеет эндоцервикальный компонент, но полная визуализация возможна при использовании цервикальных зеркал, ЗТ 3 типа стык эпителиев не визуализируется за счет большого эндоцервикального компонента. При неадекватной кольпоскопической картине указывались причины: воспаление, кровотечение, рубцовая трансформация. В ходе проведения процедуры оценивалась реакция нормальных и патологических тканей в ответ на обработку медикаментозными средствами (проба с 3% раствором уксусной кислоты и раствором Люголя) и определялось место для прицельной биопсии или эксцизии. Кольпоскопические заключения формулировались на основе новой классификации кольпоскопических терминов, которая была одобрена на 14-м Всемирном конгрессе по цервикальной патологии и кольпоскопии в Рио – де – Жанейро, 2011 [24, 37, 73]. Нормальная кольпоскопическая картина включала: многослойный плоский эпителий (зрелый, атрофический); цилиндрический эпителий (эктопия); метапластический эпителий (наботовы кисты, открытые железы (крипты); децидуоз (при беременности). Аномальные кольпоскопические картины: слабовыраженное поражение (степень 1) тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими краями, нежная мозаика и нежная пунктация; выраженное поражение (степень 2) определялось, как плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами, быстрое побеление, ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез (крипт), грубая мозаика, грубая пунктация, внутри поражения контуры более плотного ацетобелого участка, признак бугристости; неспецифические признаки: лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз), эрозия, окрашивание раствором Люголя (йодпозитивное/йоднегативное); подозрение на инвазию: атипические сосуды, дополнительные признаки "ломкие" сосуды; неровная поверхность; экзофитные поражения; области некроза, изъязвления. Другие кольпоскопические картины: врожденная зона трансформации, кондиломы, последствия ранее проведенного лечения, стеноз наружного зева, врожденные аномалии, воспаление, полипы, эндометриоз.

2.2.9. Гистологическое исследование

Гистологический метод исследования являлся завершающим этапом комплексного обследования шейки матки для постановки клинического диагноза [7, 82, 99, 131, 132]. Материал для гистологического исследования получали путем прицельной биопсии (под контролем кольпоскопа) и петлевой эксцизии с использованием радиоволнового хирургического генератора, модель «Сургидрон ЕМС» с использованием петель различного диаметра и шарикового электрода. В зависимости от характера операции подбирался режим: 1-й режим – «разрез» (90% разрез + 10% коагуляция), 2-й режим – «разрез с коагуляцией» (50% и 50% соответственно), 3-й режим – «коагуляция-гемостаз» (90% коагуляция). Прицельная биопсия выполнялась радиоволновой петлей, из наиболее измененного участка аномального эпителия, при условии полной визуализации зоны трансформации под контролем кольпоскопа. Для проведения эксцизии в условиях неадекватной кольпоскопии использовали широкий петлевой электрод необходимого размера, который позволял иссечь неглубокий конус патологически измененных тканей шейки матки без фиксации пулевыми щипцами. Процедура производилась в режиме «смесь» (резание с коагуляцией) или «разрез». Раствор Люголя использовался как для очерчивания зоны трансформации, так и в качестве антисептика. При значительных размерах зоны трансформации сначала удалялась единым блоком центральная зона, а затем удаление оставшихся боковых краев зоны трансформации осуществлялось с помощью отдельных манипуляций на каждом латеральном крае. В случае подозрения распространения поражения в канал шейки матки на основе предшествующего эндоцервикального кюретажа или кольпоскопической визуализации использовалась петля меньшего диаметра для удаления канала шейки матки в качестве отдельного образца. Наружный зев тщательно был определен после первоначального удаления зоны трансформации для обеспечения симметричного образца. Гемостаз шейки матки достигался с помощью

коагуляции шариковым электродом. При выполнении эксцизии обращали особое внимание на состояние краев удаленного участка ткани в протоколе гистологического исследования (патологический очаг должен быть удален в пределах здоровых тканей). Глубина резекции не менее 6 мм.

Для гистологических заключений использовалась классификация на основе термина цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), основанная на глубине поражения многослойного плоского неороговевающего эпителия, согласно рекомендациям ВОЗ и Европейского руководства по обеспечению качества цервикального скрининга (1982) [5, 6, 34]. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1 степени (CIN1) – поражение 1/3 толщины слоя многослойного плоского неороговевающего эпителия, примыкающего к базальной мембране. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2 степени (CIN2) – поражение захватывает 2/3 толщины слоя многослойного плоского неороговевающего эпителия, примыкающего к базальной мембране. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 3 степени (CIN3) – поражение всего слоя многослойного плоского неороговевающего эпителия. Гистологический анализ проводился на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница».

2.2.10. Электроимпедансная томография

Для визуализации тканей шейки матки использовалась электроимпедансная томография при помощи многочастотного 48-электродного гинекологического импедансного томографа (ГИТ) на частотах 10 кГц и 50 кГц. Гинекологический импедансный томограф разработан сотрудниками ФГБУН Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН доктором физико-математических наук А.В. Корженевским и кандидатом физико-математических наук Т.С. Туйкиным. Программное обеспечение разработано старшим научным

сотрудником, кандидатом физико-математических наук Корниенко В.Н. и доктором физико-математических наук А.В. Корженевским. Общий вид прибора «ГИТ» представлен на рисунке 1. Измерительный зонд с матрицей электродов (1 на рисунке 1) подключается с помощью USB кабеля к компьютеру (4 на рисунке 1), отводящий электрод (прищепка), располагается в ходе измерения на голени пациентки (3 на рисунке 1) и (2 на рисунке 1) – интерфейсный блок.

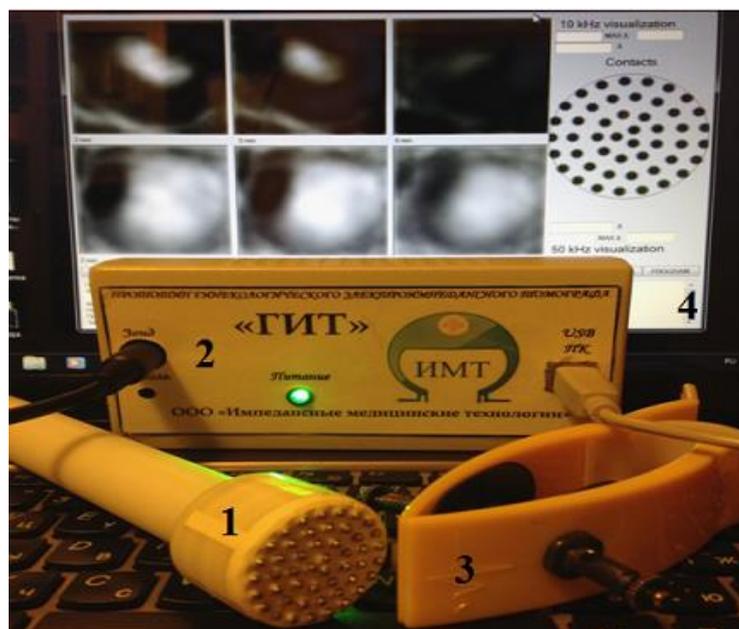


Рисунок 1 – Гинекологический электроимпедансный томограф

С целью реализации метода электроимпедансной томографии разработана измерительная система и алгоритм реконструирования изображений, которые позволяют, используя набор электродов, располагающихся в виде двумерной матрицы на плоской поверхности, визуализировать статические распределения электропроводности среды, прилегающей к поверхности с электродами. Ток, протекая через среду (ткани шейки матки), создает объемное распределение электрического потенциала (напряжение). Потенциал уменьшается вдоль линии тока по мере удаления от активного (инжектирующего ток) электрода. Падение напряжения на единицу длины (напряженность электрического поля) пропорционально величине тока I и сопротивлению среды ΔR в соответствии с законом Ома. Измеряя падение напряжения ΔV , и зная ток, можно вычислить величину сопротивления. Томографический алгоритм реконструкции позволяет

использовать напряжения, измеренные только на поверхности тела, для вычисления пространственного распределения удельного сопротивления (или электропроводности) внутри него [4, 9, 27, 28].

При исследовании пациентка располагалась в гинекологическом кресле, два отводящих электрода (прищепка), один из которых используется как общий электрод источника тока, а второй – как опорный электрод измерителя разности потенциалов, состыкованы между собой и фиксировались на голени пациентки, предварительно увлажнив кожу водой в месте подключения. Шейка матки обнажалась в зеркалах, измерительная головка диаметром 30 мм с матрицей из 48 электродов прикладывалась к влагалищной порции шейки матки (рисунок 2).



Рисунок 2 – Вид матрицы измерительных электродов (1) и отводящего электрода (2), располагающегося на голени пациентки

Последовательность работы измерительной системы следующая. Измеритель разности потенциалов подключается мультиплексором к первому электроду матрицы, выполняется процедура компенсации контактной разности потенциалов, а затем источник тока последовательно подключается к каждому из оставшихся электродов матрицы и производятся измерения. После этого цикл повторяется для другого регистрирующего электрода. Полный набор данных используется для реконструирования трехмерных распределений электропроводности. Обработка данных и инициирование процесса измерения осуществляется с помощью персонального компьютера, соединенного с прибором через стандартный USB-порт [4, 9, 27, 28].

Для реконструирования трехмерного распределения электропроводности среды вблизи матрицы электродов используется метод взвешенных обратных проекций вдоль эквипотенциальных поверхностей электрического поля. Этот метод является обобщением метода обратных проекций, используемого в двумерной электроимпедансной томографии. В процессе реконструкции изображения используются результаты измерений только с участием тех электродов, которые имели достаточный контакт с телом пациента. Для электродов с недостаточным контактом соответствующие потенциалы вычисляются с помощью аппроксимации [28].

Результатом реконструкции является набор изображений поперечных сечений среды, располагающихся на разной глубине (2, 5 и 8 мм) от поверхности экзоцервикса и параллельных плоскости электродов на двух частотах 10 и 50 кГц в масштабе реального времени (один снимок в секунду). В итоге на экране ПК отображались три изображения в верхней строке 10 кГц и три изображения нижняя строка – 50 кГц. Передача данных и измерения происходили параллельно. Для выполнения полного цикла измерений требовалось примерно 3 секунды (рисунок 3).

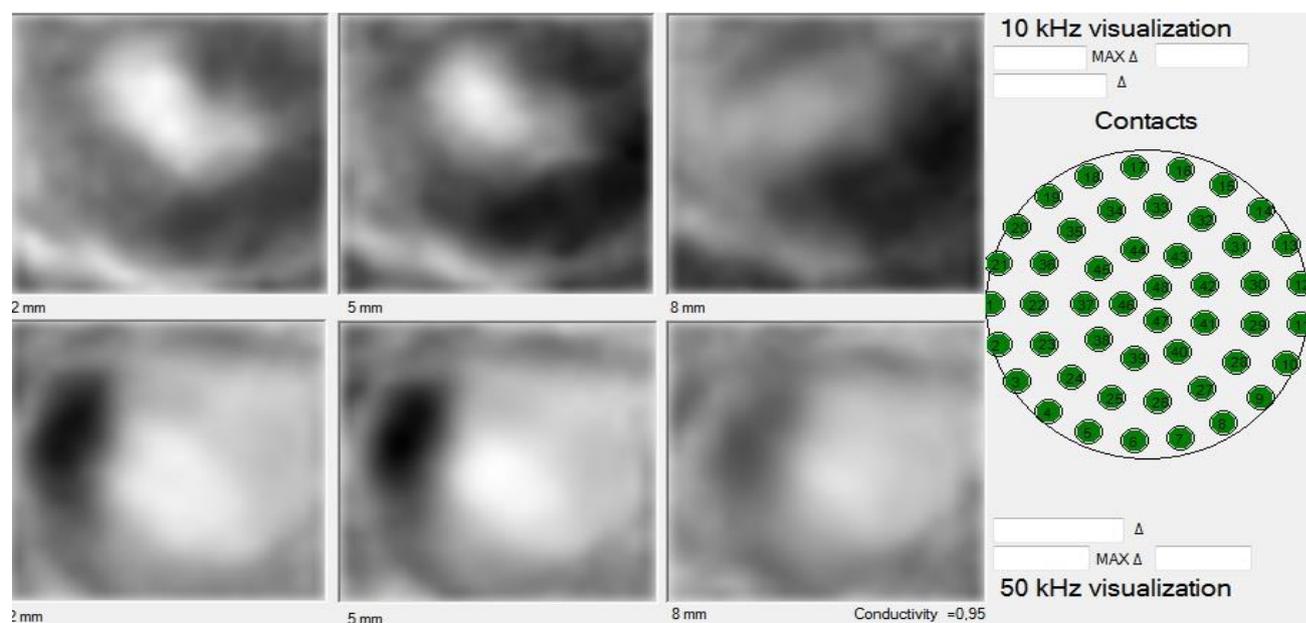


Рисунок 3 – Результат реконструкции распределения электропроводности в шейки матки в виде набора поперечных сечений. Глубина сечения возрастает слева направо. Светлые тона соответствуют большей электропроводности. В правом углу окна карта плохих контактов

Для дополнительной обработки получаемых изображений может быть изменена настройка серой шкалы на режим цветного сканирования (рисунок 4).

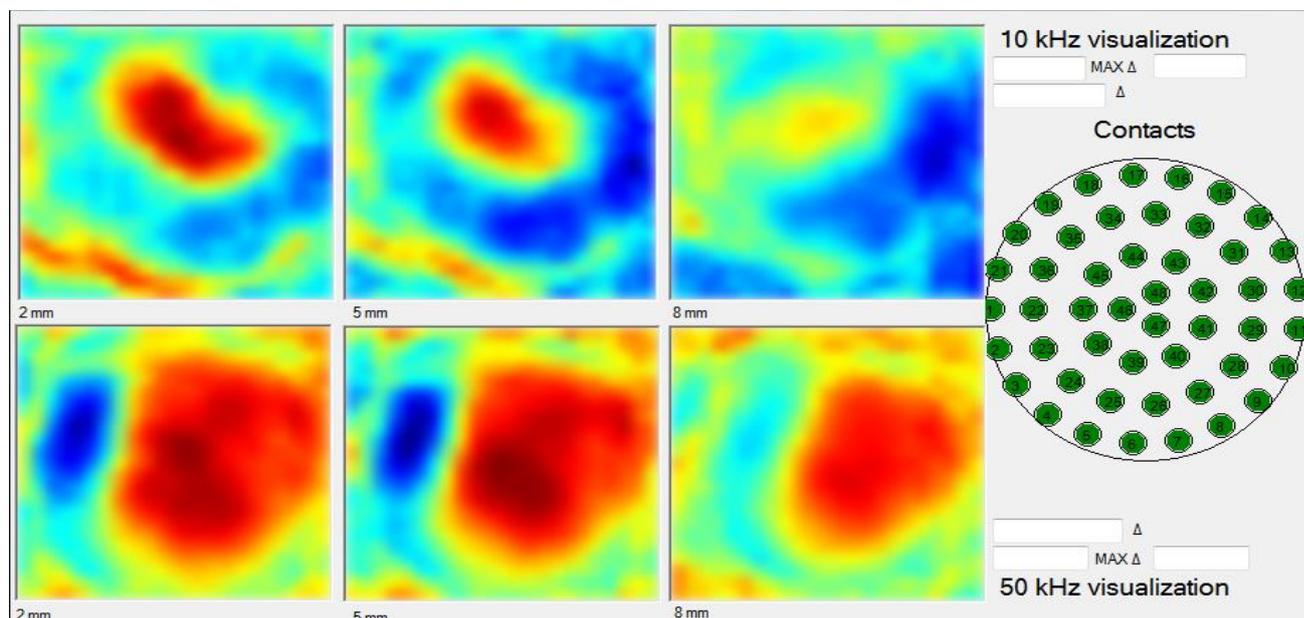


Рисунок 4 – Режим цветного сканирования

После получения изображений проводилась качественная и количественная обработка результатов. Анализ полученных электроимпедансных томограмм включал: визуальную оценку изображения на разной глубине сканирования, для отражения данных использовалась серая шкала с 16-ю оттенками и оценка показателей электропроводности. Значения электропроводности, определяемые системой, выражались в относительных (или условных) единицах, т.к. абсолютные значения электропроводности не имеют существенной ценности, поскольку в норме электропроводность одних и тех же тканей может варьировать от пациента к пациенту весьма значительно (в несколько раз).

После качественной (визуальной) и количественной оценки электроимпедансных изображений на частоте 10 кГц на всех уровнях сканирования не было выявлено статистически значимых закономерностей, которые могли бы использоваться в диагностических целях. Именно по этой причине мы включили в работу количественную оценку электроимпедансных изображений только на частоте 50 кГц.

Количественная оценка электроимпедансных изображений шейки матки в норме, а так же при диагностированных воспалительных заболеваниях, цервикальных интраэпителиальных поражениях различных степеней и раке проводилась соответственно у одних и тех же женщин в разные фазы менструального цикла на частоте сканирования 50 кГц. Показатели средней электропроводности шейки матки во всех случаях оценивались на 3-х уровнях сканирования: 1 уровень (глубина 2 мм), 2 уровень (глубина 5 мм), 3 уровень (глубина 8 мм). Так же оценивались показатели электропроводности на 1 уровне сканирования (2 мм) в области наружного зева, в зоне предположительного расположения зоны трансформации.

Для выявления четких критериев диагностики различной патологии шейки матки при использовании метода электроимпедансной томографии, сначала, для верификации диагноза проводились клинические хорошо известные методы обследования шейки матки. Они включали: оценку жалоб и анамнестических данных, гинекологический осмотр (осмотр шейки матки с помощью зеркал и бимануальное исследование), микроскопию мазка на флору, цитологическое исследование, выявление сексуально-трансмиссивных инфекций, определение сигнала онкомаркера p16ink4a при иммуноцитохимическом анализе (по показаниям), расширенную кольпоскопию, гистологическую верификацию биопсийного материала (по показаниям). Выбранный порядок исследований позволил соблюдать отбор в клинические группы по четким критериям.

2.2.11. Статистическая обработка

Сформированная база данных была подвергнута послойному статистическому анализу. Дизайн статистического изыскания был следующим.

1. Описательные статистики групповых выборок с учетом характера распределения и типа данных.

2. Сравнение групп по набору переменных с целью выяснения достоверности различий между ними.
3. Параметрический и непараметрический анализ зависимостей с вычислением достоверных коэффициентов корреляции.
4. Логистическая регрессия.
5. Анализ характеристических кривых (ROC-анализ) с расчетом операционных характеристик;
6. Итоговый анализ и интерпретация полученных результатов.

Данные носили качественный и количественный характер. Качественные данные, описывались через абсолютные и относительные частоты с последующим их сравнением с помощью критериев χ^2 , либо χ^2 с поправкой Йетса, либо точного двустороннего критерия Фишера. С помощью критерия Шапиро-Уилка было выяснено, что количественные данные не соответствуют закону нормального распределения. Достоверность же различий количественных данных проверялась с помощью критерия Манна-Уитни. Как для одномерных, так и многомерных статистических инструментов статистически значимыми считались результаты при p меньше или равным 0,05.

На следующем этапе выполнен анализ зависимостей, позволяющий выявить взаимосвязи между особенностями формирования групп и набором учитываемых параметров. После проведения анализа зависимостей были исключены переменные, не имеющие достоверной связи с формированием групповых выборок.

Чтобы минимизировать риск ошибки, связанной с распределением пациентов на группы при пограничных значениях классификатора дискриминации применена процедура логистической регрессии [18]. Логистическая регрессия решает задачу анализа связи между несколькими независимыми переменными (называемыми также регрессорами или предикторами) и зависимой переменной. Также определяется взаимное влияние признаков и конкретный вклад каждой на групповое разделение. Для оценки качества моделей и отдельных предикторов, их вклада в разделение групп

использовались регрессионные коэффициенты и такие показатели как, отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал для отношения шансов по каждому предиктору. Весьма важными показателями являются стандартизованные регрессионные коэффициенты. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную. Направленность влияния каждого из предикторов на изучаемое явление оценивали по знаку коэффициента (плюс или минус): «+» отражал прямую направленность изменений между предиктором и прогнозируемым явлением; «-» обозначал обратную зависимость влияния фактора на исход прогнозируемого явления (т.е. уменьшение значения фактора увеличивало частоту прогнозируемого исхода). Другим важным показателем качества модели является коэффициент конкордации. Этот показатель равен доле наблюдений, правильно переклассифицированных в отдельные подгруппы зависимого показателя с помощью уравнения логистической регрессии. Чем ближе этот показатель к 100%, тем выше качество данной модели. Для оценки статистической значимости всего уравнения в целом, с помощью метода правдоподобия вычисляется статистика χ^2 . С помощью критерия Хосмера-Лемешова оценивается качество подгонки, сравнивая наблюдаемые частоты и расчётные. В случае хорошего согласия имеем для этой статистики уровень значимости более 5%. По результатам логистической регрессии составляем уравнение логистической регрессии, которое в общем виде выглядит следующим образом:

$$\text{Log} = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n, \text{ где}$$

Log – зависимая переменная

a – константа;

b_i – коэффициенты регрессионной функции;

x_i – предикторы, переменные.

Степень оправданности группового разделения в случае применения логистической регрессии оценивалась ROC-анализом. Эффективность методики

сопоставлялся с цитологическими и гистологическими исследованиями. Основой данного анализа является построение так называемой ROC-кривой, которая наиболее часто используется для представления результатов бинарной классификации в машинном обучении. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. ROC-анализ представляет собой графическую методику оценивания эффективности моделей с помощью двух показателей – чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) (рисунок 5).

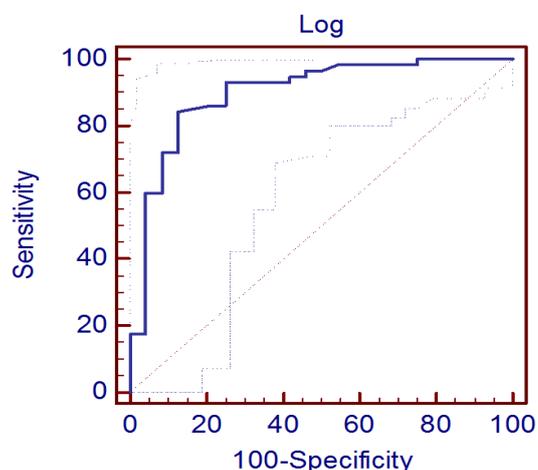


Рисунок 5. Характеристическая кривая

Чувствительность и специфичность показывают, сколько положительных и отрицательных исходов соответственно будут выявлены классификатором. В роли классификатора обычно выступает некий числовой параметр, изменяя который исследователь производит классификацию наблюдений. Такой параметр называют точкой отсечения (cut-off value) или порогом. При этом в качестве лучшего решения выбирается то уравнение, для которого площадь под ROC-кривой (показатель AUC – Area Under Curve) имеет статистически значимо отличающееся максимальное значение. Качество полученного прогноза характеризовали по экспертной шкале значений AUC, представленное в таблице 2. Также для оценки характеристической кривой используется индекс Юдена (Yoden index, J). Он показывает степень однородности кривой. По нему

оценивается степень устойчивости в минимальном колебании баланса между чувствительностью и специфичностью, выраженных с помощью характеристической кривой. Если индекс приближается к нулевым значениям, то кривая прижимается к бесполезному классификатору

Таблица 2. Экспертная шкала значений площади под кривой

Интервал AUC	Качество модели
1,0 – 0,9	отличное качество
0,9 – 0,8	высокое качество
0,8 – 0,7	хорошее качество
0,7 – 0,6	среднее качество
0,6 – 0,5	удовлетворительное качество

В ROC-анализ в качестве переменной вошло полученное уникальное значение, вычисленное процедурой логистической регрессии и являющееся отражением комбинации значимых предикторов, присущих только конкретному пациенту. В качестве классифицирующей (зависимой) переменной дихотомическое значение группы.

Для статистического анализа использовались программы STATISTICA StatSoft, Inc. (2014) (data analysis software system), version 12, и MedCalc Statistical Software version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2015) в среде Windows.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

В результате комплексного обследования 241 женщины в возрасте от 18 до 50 лет за период 2011 - 2014 гг. на базе ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», медицинского центра ООО «Гармония» и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области» был проведен сравнительный анализ социального, акушерско-гинекологического анамнезов для оценки факторов риска цервикальной патологии и сформированы 5 клинических групп.

3.1. Особенности социального статуса у женщин с цервикальной патологией

Возраст обследованных женщин находился в пределах от 18 до 50 лет. Сравнительная характеристика возрастного состава обследованных женщин показала, что средний возраст пациенток группы нормы до 30 лет составил $23,2 \pm 3,15$ года, в группе воспаления $23,1 \pm 3,2$ года, в группе LSIL $23,25 \pm 2,54$ года, HSIL $26,4 \pm 1,35$ года.

Средний возраст пациенток, составивших группу нормы после 30 лет, был $35,1 \pm 3,54$, в группе воспаления $37,5 \pm 3,5$ года, в группе LSIL $35,0 \pm 2,58$ года, HSIL $38,4 \pm 3,39$, цервикальный рак $44,92 \pm 5,07$.

Анализ возраста пациенток, включенных в наше исследование, показал, что тяжелые цервикальные интраэпителиальные поражения встречаются чаще в возрастной категории старше 30 лет. Однако, есть и неблагоприятная тенденция по увеличению HSIL и рака шейки матки у женщин молодого возраста в группе до 30 лет. Полученные результаты согласуются с данными литературного обзора [11, 14, 22, 37, 118].

Среди социальных факторов наиболее значимыми в развитии цервикальной патологии, согласно научным данным [113, 121, 146, 152, 164], являются семейное положение и курение. Социальные особенности пациенток в норме и в группах с цервикальной патологией представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика социального статуса обследованных женщин

Клинические группы	Анамнез		Семейное положение (не замужем)	Курение
	33	n		
Норма (<30 лет)	33	n	15	6
		%	45,5	18,1
Норма (> 30 лет)	30	n	6	5
		%	20	16,6
Воспаление (<30 лет)	50	n	24	9
		%	48	18
Воспаление (> 30 лет)	22	n	3	4
		%	13,6	18,1
<i>OP (95% ДИ)</i>				
LSIL (<30 лет)	28	n	17*	15**
		%	60,7*	53,5**
<i>OP (95% ДИ)</i>				
LSIL (> 30 лет)	18	n	11 ^{††}	13 ^{††}
		%	61,1 ^{††}	72,2 ^{††}
<i>OP (95% ДИ)</i>				
HSIL (<30 лет)	15	n	9*	9**
		%	60*	60**
<i>OP (95% ДИ)</i>				
HSIL (> 30 лет)	18	n	8 ^{††}	10 ^{††}
		%	44,4 ^{††}	55,5 ^{††}
<i>OP (95% ДИ)</i>				
Цервикальный рак (> 30 лет)	27	n	11 ^{††}	13 ^{††}
		%	40,7 ^{††}	48,1 ^{††}
<i>OP (95% ДИ)</i>				
				1,86 (1,1-3,1)

Примечание: $\chi^2 = 3,84$ при $p = 0,05$. $\chi^2 = 6,63$ при $p = 0,01$. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ в возрастной группе до 30 лет. При $p = 0,01$. † - $p < 0,05$; †† - $p < 0,01$ в возрастной группе старше 30 лет. Отсутствие * и † - $p > 0,05$ (По сравнению с нормой).

О высоком распространении ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий у курящих женщин свидетельствует ряд убедительных литературных

данных [22, 34, 121, 154, 160]. По нашим данным, курящих женщин (стаж курения более 3-х лет, выкуривание более 10 сигарет в день) в группах LSIL, HSIL было статистически достоверно больше ($p < 0,01$), как в возрастной группе до 30 лет ($n=15$, 53,5%; $n=9$, 60% соответственно); так и после 30 лет ($n=13$, 72,2%; $n=10$, 55,5% соответственно и цервикальном раке $n=13$, 48,1%) в сравнении с группами здоровых женщин ($n=6$, 18,1%; $n=9$, 18% соответственно) и пациенток с цервицитами ($n=5$, 16,6%; $n=4$, 18,1% соответственно). Курение повышало риск развития LSIL - в 2,2 раза (95% ДИ 1,3-3,7), HSIL - в 3,3 раза (95% ДИ 1,4-7,6) у пациенток в возрасте до 30 лет, а в возрастной группе старше 30 лет риск развития LSIL увеличивался в 4,3 раза (95% ДИ 1,8-10,1), HSIL - в 2,8 раза (95% ДИ 1,3-5,5), цервикального рака - в 1,86 раза (95% ДИ 1,1-3,1).

Среди пациенток подгрупп LSIL, HSIL женщин, не состоящих в браке, было статистически достоверно ($p < 0,01$, $p < 0,05$) больше ($n=17$, 60,7%; $n=9$, 60% соответственно) в возрастной группе до 30 лет и пациенток старше 30 лет ($n=11$, 61,1%; $n=8$, 44,4% соответственно, а также раке шейки матки $n=11$, 40,7%), чем в подгруппах нормы ($n=15$, 45,5%; $n=24$, 48% соответственно) и воспаления ($n=6$, 20%; $n=3$, 13,6% соответственно) в обеих возрастных группах. У незамужних женщин возрастной группе после 30 лет риск развития LSIL был выше в 2,87 раза (95% ДИ 1,37-6,0). В остальных подгруппах увеличения ОР выявлено не было.

3.2. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с цервикальной патологией

Сравнительный анализ частоты большинства экстрагенитальных заболеваний не проводился, так как современные научные данные свидетельствует о том, что они не вносят существенный вклад в течение папилломавирусной инфекции и не влияют на заболеваемость цервикальной патологией и рака шейки матки, за исключением состояний, связанных с

выраженной иммуносупрессией [11, 14, 23, 59, 134]. Пациентки с тяжелыми иммунодефицитными состояниями в исследование не включались.

Изучение менструальной функции показало, что средний возраст наступления менархе, продолжительность МЦ, длительность менструации в клинических подгруппах был сопоставимым ($p > 0,05$).

Нарушения влагалищного биотопа, обусловленные избыточной колонизацией нижних отделов половых путей условно-патогенной микрофлорой отдельно или в сочетании с инфекциями, передаваемыми половым путем, способствуют изменению вагинальной среды и приводят к патологическому состоянию поверхностных слоев цервикального эпителия, способствуя более легкому проникновению ВПЧ, обеспечивают персистенцию инфекта, что приводит к интраэпителиальным неоплазиям и раку шейки матки [2, 55, 103, 113, 118]. Анамнез ИППП, неспецифических воспалительных заболеваний шейки матки, вызванных условно-патогенной микрофлорой и бактериального вагиноза представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Данные о перенесенных пациентками ИППП, неспецифических цервицитов и дисбиотических состояниях в клинических группах

Анамнез			ИППП	Неспецифические воспалительные заболевания	Бактериальный вагиноз
Клинические группы					
Норма (<30 лет)	33	n	5	13	7
		%	15,2	39,3	21,2
Норма (> 30 лет)	30	n	3	10	8
		%	10	33,3	26,6
Воспаление (<30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	50	n	15**	37**	23**
		%	30**	74**	46**
				1,87 (1,19-2,96)	1,50 (1,08-2,09)
Воспаление (> 30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	22	n	8 ^{††}	18 ^{††}	9 ^{††}
		%	36,3 ^{††}	81,8 ^{††}	40,9 ^{††}
			2,13 (1,21-3,72)	3,86 (1,51-9,83)	
LSIL (<30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	28	n	9**	22**	15**
		%	32,1**	78,5**	53,5**
				2,27 (1,29-5,75)	2,04 (1,21-3,46)

Продолжение таблицы 4

LSIL (> 30 лет) ОР (95% ДИ)	18	n	4 [†]	14 ^{††}	9 ^{††}
		%	22,2 [†]	77,7 ^{††}	50 ^{††}
				3,5 (1,35-9,10)	
HSIL (<30 лет)	15	n	5**	8*	7**
		%	33,3**	53,3*	46,6**
HSIL (> 30 лет) ОР (95% ДИ)	18	n	9 ^{††}	14 ^{††}	10 ^{††}
		%	50 ^{††}	77,7 ^{††}	55,5 ^{††}
			3,0 (1,50-5,76)	3,5 (1,35-9,10)	2,08 (1,01-4,29)
Цервикальный рак (> 30 лет) ОР (95% ДИ)	27	n	13 ^{††}	21 ^{††}	14 ^{††}
		%	48,1 ^{††}	77,8 ^{††}	51,9 ^{††}
			1,86 (1,1-3,1)	3,89 (1,85-8,18)	3,5 (1,6-7,57)

Примечание: $\chi^2 = 3,84$ при $p = 0,05$. $\chi^2 = 6,63$ при $p = 0,01$. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ в возрастной группе до 30 лет. При $p = 0,01$. [†] - $p < 0,05$; ^{††} - $p < 0,01$ в возрастной группе старше 30 лет. Отсутствие * и [†] - $p > 0,05$ (По сравнению с нормой).

В подгруппе нормы в возрасте до 30 лет частота встречаемости ИППП составила ($n=5$, 15,2%) и была статистически достоверны ($p < 0,01$) ниже по сравнению с подгруппами воспаления, LSIL, HSIL ($n=15$, 30%, $n=9$, 32,1%, $n=5$, 33,3% соответственно). В анамнезе пациенток старше 30 лет в группе контроля ИППП были статистически достоверно ($p < 0,01$) реже у ($n=3$, 10%), чем в подгруппах воспаления, LSIL, HSIL и раке шейки матки ($n=8$, 36,3%; $n=4$, 22,2%; $n=9$, 50%; $n=13$, 48,1% соответственно). Наличие в анамнезе ИППП повышало риск развития цервикальной патологии в возрастной группе после 30 лет в 2,13 раза (95% ДИ 1,21-3,72) для воспаления, для HSIL – в 3,0 раза (95% ДИ 1,50-5,76) и 1,86 раза (95% ДИ 1,1-3,1) для рака шейки матки. В группе до 30 лет такой закономерности выявлено не было.

Сравнительный анализ встречаемости неспецифических воспалительных заболеваний выявил следующие особенности. Неспецифические воспаления шейки матки в подгруппах воспаления, LSIL, HSIL ($n=37$, 74%; $n=22$, 78,5%; $n=8$, 53,3% соответственно) встречались статистически достоверны чаще ($p < 0,01$, $p < 0,05$), чем в подгруппе нормы ($n=13$, 39,3%) у пациенток в возрасте до 30 лет, что повышало риск развития цервицита в 1,87 раза (95% ДИ 1,19-2,96), LSIL - в 2,27 раза (95% ДИ 1,51-9,83). В группе пациенток старше 30 лет в подгруппе нормы случаи неспецифических цервицитов в анамнезе были статистически

достоверно реже ($n=10$, 33,3%), чем в группах воспаления, LSIL, HSIL и раке шейки матки ($n=18$, 81,8%; $n=14$, 77,7%; $n=14$, 77,7%; $n=21$, 77,8% соответственно). Наличие воспалений в анамнезе повышало риск развития цервицитов в 3,86 раза (95% ДИ 1,21-3,72), LSIL - в 3,5 раза (95% ДИ 1,35-9,10), HSIL - в 3,5 (95% ДИ 1,35-9,10), рака шейки матки - в 3,89 раза (95% ДИ 1,85-8,18) в возрастной группе после 30 лет.

Частота бактериального вагиноза в контрольной подгруппе до 30 лет составила ($n=7$, 21,2%) и была ниже, чем в подгруппах воспаления, LSIL, HSIL ($n=23$, 46%; $n=15$, 53,5%; $n=7$, 46,6% соответственно). Различия были статистически достоверны ($p<0,01$). Анамнез дисбиоза у пациенток в возрасте до 30 лет повышал риск развития воспаления в 1,5 раза (95% ДИ 1,08-2,09), LSIL - в 2,04 раза (95% ДИ 1,21-3,46). У пациенток старше 30 лет в подгруппе норма эпизоды бактериального вагиноза в анамнезе были статистически достоверно ($p<0,01$) реже ($n=8$, 26,6%), чем в подгруппах воспаления, LSIL, HSIL и раке шейки матки ($n=9$, 40,9%; $n=9$, 50%; $n=10$, 55,5%; $n=14$, 51,9% соответственно). Наличие бактериального вагиноза в анамнезе повышало риск развития HSIL в 2,08 раза (95% ДИ 1,01-4,29), цервикального рака - в 3,5 (95% ДИ 1,6-7,57) у пациенток в возрастной группе после 30 лет.

Таким образом, наличие у пациенток эпизодов воспалительных и дисбиотических состояний в анамнезе статистически достоверно ($p<0,01$, $p<0,05$) повышало риск развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений различной степени тяжести в обеих возрастных группах, а у пациенток старше 30 лет и цервикального рака.

Данные проведенных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований установили, что важнейшим фактором ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий и рака шейки матки является персистенция ВПЧ ВКР [58, 62, 79, 107, 112]. Учитывая, что в контрольную группу были включены пациентки с отсутствием в анамнезе ПВИ, сравнительный анализ осуществлялся с группой воспаления. Сводные данные о ВПЧ статусе женщин, участвующих в исследовании, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Данные о наличие в анамнезе ВПЧ 16,18 типов в клинических группах

Клинические группы		Анамнез		ВПЧ 16 тип	ВПЧ 16, 18 типы	ВПЧ - негативны
		n	%			
Воспаление (<30 лет)	50	n		12	4	34
		%		24	8	68
Воспаление (> 30 лет)	22	n		5	4	13
		%		22,7	18,1	59,1
LSIL (<30 лет) <i>OP (95% ДИ)</i>	28	n		14**	9**	5**
		%		50**	32,1**	17,8**
				2,0 (1,13-3,54)		4,6 (1,95-10,86)
LSIL (> 30 лет) <i>OP (95% ДИ)</i>	18	n		10 ^{††}	6 [†]	2 ^{††}
		%		55,6 ^{††}	33,3 [†]	11,1 ^{††}
				2,08 (1,06-4,09)		
HSIL (<30 лет) <i>OP (95% ДИ)</i>	15	n		9**	3**	3**
		%		60**	20**	20**
				3,14 (1,28-7,67)		5,28 (1,65-16,9)
HSIL (> 30 лет) <i>OP (95% ДИ)</i>	18	n		11 ^{††}	5 [†]	2 ^{††}
		%		61,1 ^{††}	27,8 [†]	16,7 ^{††}
				2,36 (1,16-4,77)		
Цервикальный рак (> 30 лет) <i>OP (95% ДИ)</i>	27	n		16 ^{††}	7 [†]	4 ^{††}
		%		59,3 ^{††}	28 [†]	14,8 ^{††}
				2,31 (1,33-4,02)		

Примечание: $\chi^2 = 3,84$ при $p = 0,05$. $\chi^2 = 6,63$ при $p=0,01$. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ в возрастной группе до 30 лет. При $p=0,01$. [†] - $p<0,05$; ^{††} - $p<0,01$ в возрастной группе старше 30 лет. Отсутствие * и [†] - $p>0,05$. (По сравнению с воспалением).

Анализ инфицированности пациенток ВПЧ ВКР показал, что в подгруппе воспаления в возрасте до 30 лет частота встречаемости ВПЧ 16 типа была статистически достоверно ($p<0,01$) ниже и составила ($n=12$, 24%) по сравнению с подгруппами LSIL, HSIL ($n=14$, 50%; $n=9$, 60% соответственно). Отягощенный анамнез по ВПЧ 16 типа увеличивал риск в отношении LSIL в 2,0 раза (95% ДИ 1,13-3,54), HSIL - в 3,14 раза (95% ДИ 1,28-7,67) в возрастной группе до 30 лет. У пациенток старше 30 лет инфицирование ВПЧ 16 типа в анамнезе встречалось статистически достоверно чаще ($p<0,01$), чем в подгруппе воспаления ($n=5$, 22,7%), повышая риск развития LSIL в 2,08 (95% ДИ 1,06-4,09), HSIL - в 2,36 (95% ДИ 1,16-4,77), цервикального рака - в 2,31 (95% ДИ 1,33-4,02).

Анализ анамнеза встречаемости сочетанного инфицирования ВПЧ 16 и 18 типов показал, что как в возрастной группе до 30 лет, так и после 30 лет в подгруппе воспаления ($n=4$, 8%; $n=4$, 18,1% соответственно), наличие инфектов было статистически достоверно ниже ($p<0,01$, $p<0,05$), чем в подгруппах плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и цервикального рака в обеих возрастных группах и составило в возрастной группе до 30 лет при LSIL ($n=9$, 32,1%) и HSIL ($n=3$, 20%), а в группе после 30 лет ($n=6$, 33,3%, $n=5$, 27,8%, $n=7$, 28% соответственно).

ВПЧ-негативных женщин в подгруппе воспаления в возрасте до 30 лет было больше ($n=34$, 68%) по сравнению с количеством пациенток в подгруппах LSIL и HSIL ($n=5$, 17,8%; $n=3$, 20% соответственно). Различия были статистически достоверны ($p<0,01$, $p<0,05$). Негативный ВПЧ статус в анамнезе снижал риск развития LSIL в 4,6 раза (95% ДИ 1,95-10,86), HSIL - в 5,28 раза (95% ДИ 1,65-16,9). Среди пациенток старше 30 лет в подгруппе воспаления отсутствие в анамнезе ВПЧ было статистически достоверно выше ($n=13$, 59,1%), чем в подгруппах LSIL, HSIL и рака шейки матки ($n=2$, 11,1%; $n=2$, 11,1%; $n=4$, 14,8% соответственно).

Методы контрацепции, используемые с целью предохранения от нежелательной беременности, влияют на заболеваемость цервикальной патологией. Барьерный метод контрацепции (презерватив), защищая от ИППП, а также ВПЧ ВКР, как ведущего этиологического фактора цервикального рака, оказывает протективное действие на цервикальный эпителий и снижает риск развития рака шейки матки [5, 11, 22]. Прерванный половой акт, наоборот, благоприятствует проникновению ВПЧ ВКР и других ИППП через микротравмы, которые являются входными воротами для инфектов. Характеристика данных методов, обеспечивающих контрацепцию, представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Частота использования различных методов контрацепции у пациенток клинических групп

Клинические группы		Контрацепция		Прерванный половой акт	Презерватив
		n	%		
Норма (<30 лет)	33	n		9	24
		%		27,3	72,7
Норма (> 30 лет)	30	n		14	16
		%		46,7	53,3
Воспаление (<30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	50	n		36**	14**
		%		72**	28**
				2,17 (1,39-3,38)	2,17 (1,39-3,38)
Воспаление (> 30 лет)	22	n		16 [†]	6 ^{††}
		%		72,7 [†]	27,3 ^{††}
LSIL (<30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	28	n		18**	10**
		%		64,3**	35,7**
				2,27 (1,26-4,07)	2,27 (1,26-4,07)
LSIL (> 30 лет)	18	n		14 [†]	4 ^{††}
		%		77,8 [†]	22,2 ^{††}
HSIL (<30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	15	n		10**	5**
		%		66,7**	33,3**
				3,05 (1,24-7,5)	3,05 (1,24-7,5)
HSIL (> 30 лет)	18	n		14 [†]	4 ^{††}
		%		77,8 [†]	22,2 ^{††}
Цервикальный рак (>30 лет)	27	n		20 [†]	7 ^{††}
		%		74,1 [†]	25,9 ^{††}

Примечание: $\chi^2 = 3,84$ при $p=0,05$. $\chi^2 = 6,63$ при $p = 0,01$. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ в возрастной группе до 30 лет. При $p = 0,01$. [†] - $p<0,05$; ^{††} - $p<0,01$ в возрастной группе старше 30 лет. Отсутствие * и [†] - $p>0,05$. (По сравнению с нормой).

Приверженность к прерванному половому акту, как способу предохранения от нежелательной беременности, была статистически достоверно выше ($p<0,01$) во всех подгруппах с цервикальной патологией в возрасте до 30 лет по сравнению с подгруппой нормы ($n=9$, 27,3%) и составила ($n=36$, 72%; $n=18$, 34%; $n=10$, 66,6% соответственно), что повышало риск развития воспаления в 2,17 раза (95% ДИ 1,39-3,38), LSIL - в 2,27 раза (95% ДИ 1,26-4,07), HSIL - в 3,05 раза (95% ДИ 1,24-7,5). В возрасте старше 30 лет использование прерванного полового акта в качестве способа предохранения от нежелательной беременности было реже в подгруппе контроля ($n=14$, 46,7%), чем в остальных подгруппах, где данный

метод контрацепции практиковали (n=16, 72,7%; n=14, 77,8%; n=20, 74,1% соответственно). Разница была статистически значимой (p<0,01).

Женщины контрольной подгруппы в возрасте до 30 лет практиковали барьерную контрацепцию статистически достоверно чаще (p<0,01) и составили (n=24, 72,7%) по сравнению с пациентками составляющих подгруппы цервицитов, LSIL, HSIL в этой возрастной категории (n=14, 28%; n=10, 35,7%; n=5, 33,3% соответственно), что снижало риск развития воспаления в 2,17 раза (95% ДИ 1,39-3,38), LSIL - в 2,27 раза (95% ДИ 1,26-4,07), HSIL - в 3,05 раза (95% ДИ 1,24-7,5).

В возрастной группе старше 30 лет отмечалась аналогичная ситуация. Барьерную контрацепцию статистически чаще (p<0,01) использовали в подгруппе нормы (n=16, 53,3%), чем пациентки в подгруппах с цервицитами (n=6, 27,3%), LSIL (n=4, 22,2%), HSIL (n=4, 22,2%) и цервикальном раке (n=7, 25,9%). В подгруппах старше 30 лет снижение риска выявлено не было. Низкий процент использования барьерной контрацепции и отсутствия его влияния на заболеваемость цервикальной патологии, по-видимому, связан с тем, что пациентки уже имели постоянного полового партнера во всех клинических подгруппах в этой возрастной группе.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза, включающий возраст полового дебюта, количества половых партнеров, количество родов и абортс важен в прогнозе развития цервикальной патологии и представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Данные о возрасте полового дебюта, количества половых партнеров в течение жизни и акушерском анамнезе в клинических группах

Анамнез		Клинические группы	Половой дебют ранее 15 лет	Число половых Партнеров ≥ 4	Кол-во родов ≥ 3	Кол-во абортс ≥ 3
Норма (<30 лет)	33	n	7	6	1	1
		%	21,2	18,1	3,03	3,03
Норма (> 30 лет)	30	n	6	5	3	2
		%	20	16,6	10	6,6
Воспаление (<30 лет)	50	n	29**	27**	2	4**
		%	58**	54**	4	8**
OR (95% ДИ)			1,8 (1,26-2,58)	1,78 (1,27-2,5)		

Продолжение таблицы 7

Воспаление (> 30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	22	n	10 ^{††}	12 ^{††}	5 ^{††}	7 ^{††}
		%	45,4 ^{††}	54,5 ^{††}	22,7 ^{††}	31,8 ^{††}
			1,86 (1,03-3,4)	2,27 (1,34-4,53)		2,23 (1,3-3,8)
LSIL (<30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	28	n	12 ^{**}	13 ^{**}	1	2 ^{**}
		%	42,8 ^{**}	46,4 ^{**}	3,5	7,1 ^{**}
				1,91 (1,15-3,18)		
LSIL (> 30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	18	n	8 ^{††}	8 ^{††}	4 ^{††}	4 ^{††}
		%	44,4 ^{††}	44,4 ^{††}	22,2 ^{††}	22,2 ^{††}
				2,0 (1,15-4,24)		
HSIL (<30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	15	n	9 ^{**}	8 ^{**}	1 ^{**}	1 ^{**}
		%	46,6 ^{**}	53,3 ^{**}	6,6 ^{**}	6,6 ^{**}
			3,0 (1,29-6,95)	2,77 (1,24-6,18)		
HSIL (> 30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	18	n	7 [†]	10 ^{††}	6 ^{††}	10 ^{††}
		%	38,9 [†]	55,5 ^{††}	33,3 ^{††}	55,5 ^{††}
				2,75 (1,36-5,54)	2,1 (1,12-4,19)	3,8 (1,93-7,27)
Цервикальный рак (> 30 лет) <i>ОР (95% ДИ)</i>	27	n	16 ^{††}	15 ^{††}	8 ^{††}	13 ^{††}
		%	59,3 ^{††}	55,6 ^{††}	29,6 ^{††}	48,1 ^{††}
			2,3 (1,33-4,02)	2,31 (1,36-3,92)	1,76 (1,1-2,9)	2,6 (1,62-4,17)

Примечание: $\chi^2=3,84$ при $p=0,05$. $\chi^2=6,63$ при $p=0,01$. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ в возрастной группе до 30 лет. При $p=0,01$. † - $p<0,05$; †† - $p<0,01$ в возрастной группе старше 30 лет. Отсутствие * и † - $p>0,05$. (По сравнению с нормой).

Ранний половой дебют в возрастной группе до 30 лет в контрольной подгруппе был статистически достоверно ($p<0,01$) ниже ($n=7$, 21,2%), чем в остальных подгруппах с цервикальной патологией ($n=29$, 58%; $n=12$, 42,8%; $n=9$, 46,6% соответственно). Ранний половой дебют повышал риск развития цервикальной патологии в возрастной группе до 30 лет при воспалении в 1,8 раза (95% ДИ 1,26-2,58) и HSIL - в 3,0 раза (95% ДИ 1,29-6,95). У пациенток старше 30 лет в подгруппах воспаления ($n=10$, 45,4%), LSIL ($n=8$, 44,4%), HSIL ($n=7$, 38,9%) и раке шейки матки ($n=16$, 59,3%) раннее начало половой жизни было статистически достоверно ниже ($p<0,01$), чем в подгруппе нормы ($n=6$, 20%). В возрастной группе старше 30 лет раннее начало половой жизни увеличивало риск развития воспаления в 1,86 раза (95% ДИ 1,03-3,4).

Число половых партнеров напрямую определяет частоту цервикальной патологии. В возрастной группе до 30 лет пациенток с цервикальной патологией, у которых количество половых партнеров было более 4-х, встречались чаще в подгруппах цервицитов ($n=27$, 54%), LSIL ($n=13$, 46,4%), HSIL ($n=8$, 53,3%), чем в подгруппе нормы ($n=6$, 18,1%). В возрастной группе старше 30 лет отношения были следующие: в подгруппах контроля ($n=5$, 16,6%), воспаления ($n=12$, 54,6%), LSIL ($n=8$, 44,4%), HSIL ($n=10$, 55,5%) и раке шейки матки ($n=15$, 55,6%). Количество половых партнеров (4 и более) в возрасте до 30 лет увеличивало риск воспаления в 1,78 раза (95% ДИ 1,27-2,5), LSIL - в 1,91 (95% ДИ 1,15-3,18), HSIL - в 2,77 раза (95% ДИ 1,24-6,18), а в возрастной группе старше 30 лет риск развития повышался при воспалении в 2,27 (95% ДИ 1,34-4,53), LSIL - в 2,0 (95% ДИ 1,15-4,24), HSIL - в 2,75 (95% ДИ 1,24-6,18) и цервикальном раке - в 2,31 (95% ДИ 1,36-3,92).

В ходе исследования уделяли особое внимание репродуктивному анамнезу пациенток, так как паритет с акцентом на число хирургических аборт и повторных родов, осложняющих состояние шейки матки, является признанным ко-фактором в развитии цервикальных плоскоклеточных неоплазий у ВПЧ-позитивных больных [11, 41, 118, 151, 165].

Количество родов в возрастной группе до 30 лет в контрольной подгруппе было статистически достоверно ниже ($n=1$, 3,03%), чем в подгруппе HSIL ($n=1$, 6,5%) ($p<0,01$). У пациенток старше 30 лет в подгруппе нормы количество родов было статистически достоверно ниже ($n=3$, 10%), чем в подгруппах воспаления ($n=5$, 22,7%), LSIL ($n=4$, 22,2%), HSIL ($n=6$, 33,3%) и раке шейки матки ($n=8$, 29,6%). Риск развития цервикальной патологии, связанный с большим количеством родов, был выше только в возрастной группе старше 30 лет и составил для HSIL 2,1 (95% ДИ 1,12-4,19) и для цервикального рака 1,76 (95% ДИ 1,1-2,9).

Количество аборт в возрастной группе до 30 лет в подгруппе нормы было статистически достоверно ниже ($n=1$, 3,03%), чем в остальных подгруппах с цервикальной патологией и составило ($n=1$, 6,5%; $n=4$, 8%; $n=2$, 7%, $n=1$; 6,6%

соответственно). Разница была статистически достоверна ($p < 0,01$). У пациенток старше 30 лет в контрольной подгруппе количество аборт было статистически достоверно ($p < 0,01$) ниже ($n=2$, 6,6%), чем в подгруппах воспаления ($n=7$, 31,8%), LSIL ($n=4$, 22,2%), HSIL ($n=10$, 55,5%) и раке шейки матки ($n=13$, 48,1%). Большое количество аборт (3 и более) увеличивало риск развития воспаления в 2,23 раза (95% ДИ 1,3-3,8), HSIL - в 3,8 раза (95% ДИ 1,93-7,27) и цервикального рака - в 2,6 (95% ДИ 1,62-4,17) в возрастной группе старше 30 лет.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященным ко-факторам цервикального рака и установленную значимость различных эндо- и экзогенных факторов риска в возникновении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений разной степени полностью картина цервикального канцерогенеза с определенными звеньями и пусковыми механизмами остается до сих пор малоизученной [11, 22, 37, 103, 127]. В ходе представленного исследования проведен сравнительный анализ основных клинико-анамнестических характеристик и факторов риска у пациенток группы контроля и пациенток с цервикальной патологией в возрастных группах до и после 30 лет. Увеличение факторов риска у пациенток в возрастной группе старше 30 лет оказывает неблагоприятное влияние на течение ПВИ, снижая возможность самопроизвольной элиминации вируса и способствует персистенции ВПЧ ВКР с последующей прогрессией и переходом в более тяжелую степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и цервикального рака.

3.3. Клиническая характеристика женщин составивших клинические группы

Критериями отбора для первой клинической группы (норма) явились:

- Отсутствие гинекологических жалоб;
- Неотягощенный гинекологический анамнез;

- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах;
- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании;
- При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища: лейкоцитов до 10-15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки;
- При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала и влагалища: отсутствие этиологически значимой флоры;
- Отсутствие ИППП (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, ВПЧ 16 и 18 типы) на момент обследования и в анамнезе;
- При цитологическом исследовании: негативный в отношении интраэпителиального поражения и злокачественности мазок;
- Отсутствие изменений при проведении расширенной кольпоскопии (четкая визуализация оригинального многослойного плоского эпителия, цилиндрического и метапластического эпителия, наботных кист, открытых выводных протоков желез).

Все женщины из первой клинической группы обследовались дважды: в первую и вторую фазы МЦ.

Критериями отбора для второй клинической группы (воспалительные заболевания шейки матки) явились:

- Жалобы на патологические выделения из половых путей (бели);
- При осмотре в зеркалах признаки воспалительных изменений: гиперемия и отек стенок влагалища и влагалищной порции шейки матки, слизисто-гнойные или гнойные выделения различной интенсивности из цервикального канала;
- Бимануальное исследование без патологии;
- При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища: лейкоцитов более 30-60 в поле зрения, преобладание кокковой флоры, наличие единичных лактобацилл или их отсутствие;

- Обнаружение при бактериологическом исследовании *Esherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* и других клинически значимых возбудителей;
- Выявление ИППП на момент обследования;
- При проведении цитологического исследования: цитограмма в пределах нормы, реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением;
- При проведении расширенной кольпоскопии – признаки воспалительных изменений (гиперемия, отечность слизистой оболочки, диффузно расположенные красные точки, которые после обработки раствором уксусной кислоты светлеют, неравномерное окрашивание после пробы Шиллера с характерной пестрой крапчатостью йоднегативных и йодпозитивных участков).

Все женщины из второй клинической группы обследовались в первую и вторую фазы МЦ, а также после санации.

Критериями отбора для третьей клинической группы (LSIL) явились:

- Отсутствие специфических жалоб;
- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах у 28 пациенток, у 18 – неспецифические изменения шейки матки (зона трансформации);
- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании;
- При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища: лейкоциты до 10-15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки;
- Отсутствие этиологически значимой флоры при проведении бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала;
- Отсутствие ИППП (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*) на момент обследования;
- Положительный ВПЧ тест;

- При цитологическом исследовании: низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL);
- Положительный или отрицательный сигнал онкомаркера p16ink4a при иммуноцитохимическом анализе;
- При проведении кольпоскопии – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения легкой степени (тонкий ацето-белый эпителий, нежная мозаика и пунктация на пробе с 3% раствором уксусной кислоты, йоднегативные зоны при пробе Шиллера);
- При выполнении прицельной биопсии методом радиоволновой хирургии - признаки CIN 1 и койлоцитоз. Манипуляция проводилась у пациенток старше 30 лет.

Критериями отбора в четвертую клиническую группу (HSIL) были:

- Отсутствие специфических жалоб;
- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах у 22 пациенток, у 11 пациенток неспецифические изменения шейки матки (зона трансформации);
- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании;
- При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища: лейкоциты до 10-15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки;
- При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала: отсутствие этиологически значимой флоры;
- Отсутствие ИППП на момент исследования (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*);
- Положительный ВПЧ тест;
- При цитологическом исследовании: высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL);
- Положительный или отрицательный сигнал онкомаркера p16ink4a при иммуноцитохимическом анализе;

- При выполнении кольпоскопии – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (плотный ацето-белый эпителий, грубая мозаика и пунктация на пробе с 3% уксусной кислотой, резкие контуры поражения, йоднегативные зоны при пробе Шиллера);
- При проведении прицельной биопсии или эксцизии шейки матки в случае неадекватной кольпоскопии методом радиоволновой хирургии, признаки CIN 2 и CIN 3. Пациентки без CIN и с CIN 1 в данную группу не включались.

Пациентки третьей и четвертой клинических групп проходили обследование в первую и вторую фазы МЦ и после проведенного лечения.

Критериями отбора для пятой клинической группы (плоскоклеточный рак шейки матки) явились:

- Отсутствие жалоб или жалобы на контактные кровянистые выделения из половых путей, диспареунию, болевой синдром;
- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах у 9 пациенток, у 18 пациенток визуальные признаки зоны трансформации;
- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании;
- При проведении бактериоскопического исследования отделяемого из влагалища: лейкоциты до 10-15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки;
- Отсутствие этиологически значимой флоры при проведении бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала;
- Отсутствие ИППП на момент обследования (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*);
- Положительный ВПЧ тест;
- При оценке цитологического исследования: плоскоклеточный рак;
- Положительный или отрицательный сигнал онкомаркера p16ink4a при иммуноцитохимическом анализе;

- При проведении кольпоскопии – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (плотный ацето-белый эпителий, грубая мозаика и пунктация на пробе с уксусной кислотой, резкие контуры поражения, йоднегативные зоны при пробе Шиллера);
- При проведении прицельной биопсии или эксцизии шейки матки, в случаях отсутствия визуализации стыка между цилиндрическим и многослойным плоским эпителиями, методом радиоволновой хирургии - во всех случаях плоскоклеточный рак шейки матки 0 стадии или 1a стадии, т.е., когда, согласно классификации FIGO (1995 год), имеет место интраэпителиальная (преинвазивная) карцинома (Carcinoma in situ) или карцинома идентифицируется только микроскопически, при этом глубина инвазии не превышает 5 мм, а ширина не более 7 мм.

ГЛАВА 4. ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ОТСУТСТВИИ ПАТОЛОГИИ

4.1. Визуальная оценка электроимпедансных изображений при отсутствии патологии шейки матки

У всех женщин (33 пациентки до 30 лет и 30 пациенток после 30 лет) первой клинической группы (норма), жалоб на момент осмотра не было, гинекологический анамнез не отягощен, результаты микроскопии мазка на флору (количество лейкоцитов до 10 в поле зрения), результат бактериологического исследования – роста этиологически значимой флоры не обнаружено, результаты цитологического исследования негативны в отношении злокачественности, заключение кольпоскопии – нормальная кольпоскопическая картина (оригинальный многослойный плоский эпителий, цилиндрический и метапластический эпителий, наботовы кисты, открытые выводные протоки желез), инфекции, передающиеся половым, путём не обнаружены.

Обследование общепринятыми методами перед проведением электроимпедансной томографии позволило убедиться в отсутствии патологии шейки матки для четкого формирования группы контроля.

4.1.1. Электроимпедансная анатомия шейки матки

Шейка матки – гладкомышечный орган, образованный стромой, которая состоит из коллагеновых и в меньшей мере эластических волокон и мышечной ткани содержание последней около 15% всей массы тканевого компонента шейки матки. Мышечные волокна расположены циркулярно и обеспечивают

запирательную функцию [13, 24, 37]. В шейке матки выделяют две части. Верхние две трети располагаются выше влагалища и составляют её надвлагалищную часть, нижняя треть – влагалищная часть шейки матки (экзоцервикс) выступает в просвет влагалища, округлой формы, поверхность её гладкая, в центре расположен наружный зев. Слизистая оболочка экзоцервикса выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. Область шейки матки, в которой цилиндрический эпителий эндоцервикса (цервикальный канал) соединяется с плоским эпителием влагалищной части, называют зоной стыка. Расположение цилиндрического эпителия на экзоцервиксе называется эктопией. Процесс замещения цилиндрического эпителия многослойным плоским неороговевающим эпителием относят к нормальному физиологическому процессу, который называется плоскоклеточная метаплазия, а участок, соответствующий плоскоклеточной метаплазии носит название зоны трансформации. По мнению ряда исследователей, многослойный плоский неороговевающий эпителий, сформированный в зоне трансформации, по биологическим свойствам отличается от первичного многослойного плоского неороговевающего эпителия и в определенных условиях может служить почвой для развития злокачественного процесса [13].

При визуальном анализе изображений, полученных при проведении электроимпедансной томографии, учитывались следующие факторы:

- Электроимпедансная анатомия;
- Соответствие электроимпедансного изображения фазе менструального цикла;
- Наличие деформаций контуров изображения и нарушение архитектоники.

Каждый орган человеческого тела имеет собственные электрические характеристики, которые, в свою очередь, определяются свойствами тканей, образующих и окружающих орган, а также электрическими свойствами внутрисосудистой и внесосудистой жидкости. Неодинаковая электропроводность биологических тканей позволяет при помощи программного обеспечения гинекологического томографа на персональном компьютере в разной цветовой

гамме серой и цветной шкал представить анатомические особенности шейки матки.

Электроимпедансное изображение шейки матки в градациях серой шкалы представлено плавными переходами от темно-серых (гиперимпедансных) к белым и светло-серым (гипоимпедансным) районам, т.е. от низкой электропроводности к высокой (рисунок 6).

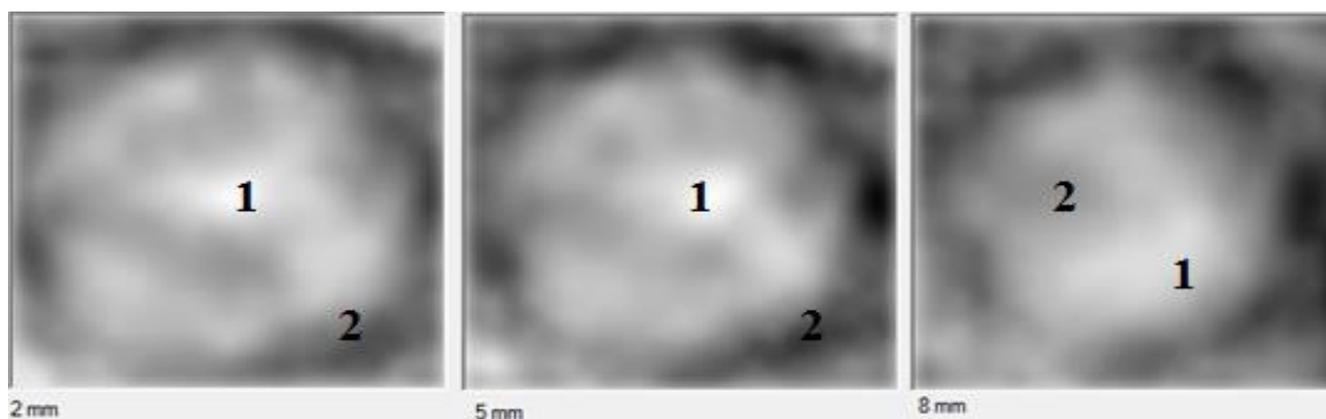


Рисунок 6 – Электроимпедансное изображение шейки матки в градациях серой шкалы. 1 – белые или светло-серые (гипоимпедансные) районы; 2 – темно-серые (гиперимпедансные) районы

При цветном сканировании гипоимпедансные районы окрашиваются оттенками красно-оранжевых тонов, а гиперимпедансные районы – спектром желтого или голубого цветов (рисунок 7).

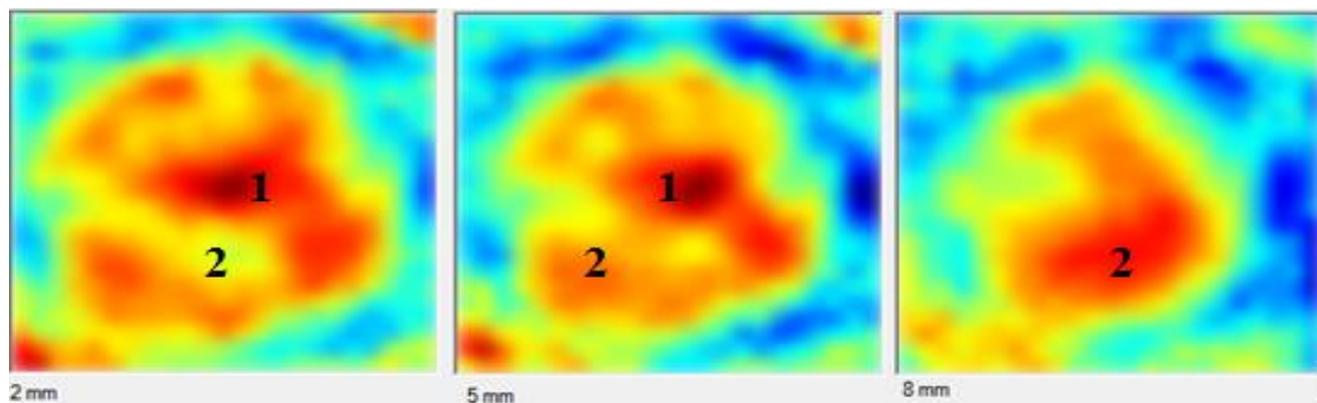


Рисунок 7 – Электроимпедансное изображение шейки матки в цветном режиме сканирования. 1 – гипоимпедансные районы (красно-оранжевый тон), 2 – гиперимпедансные районы (участки желтого и голубого цвета)

Для мышечно-стромального компонента шейки матки, обладающего низкой электропроводностью и высоким сопротивлением характерны гиперимпедансные зоны, а для тканей с повышенным содержанием жидкости, которая обладает самой высокой электропроводностью и, соответственно, низким сопротивлением – гипоимпедансные зоны.

На рисунках 8 и 9 представлены томограммы шейки матки в норме у женщин в возрасте до и после 30 лет в обе фазы МЦ.

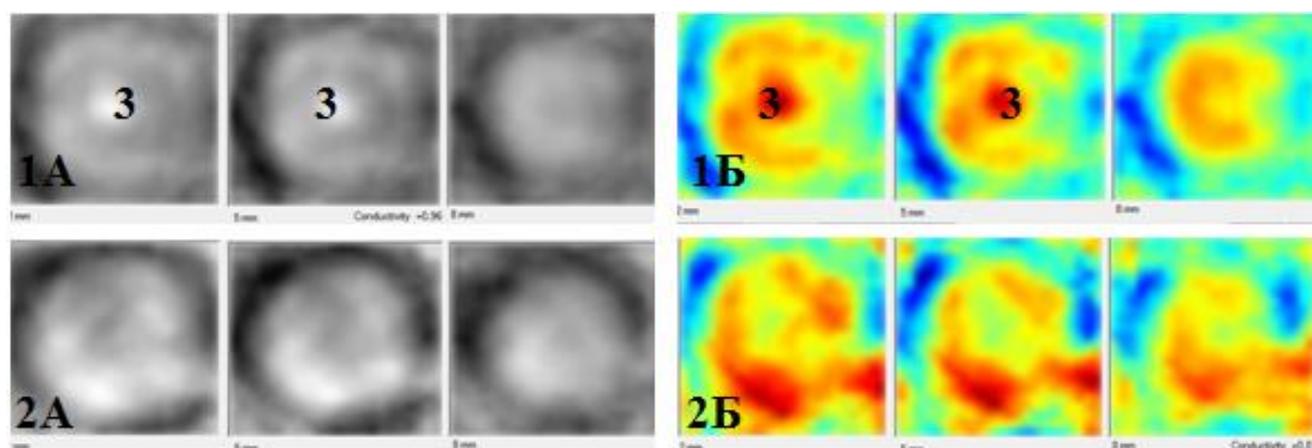


Рисунок 8 – Электроимпедансные изображения шейки матки в 1 фазу МЦ (1А – режим серой шкалы, 1Б – режим цветного сканирования) и во 2 фазу МЦ (2А – режим серой шкалы, 2Б – режим цветного сканирования). 3 – зона наружного зева. Возраст 43 года

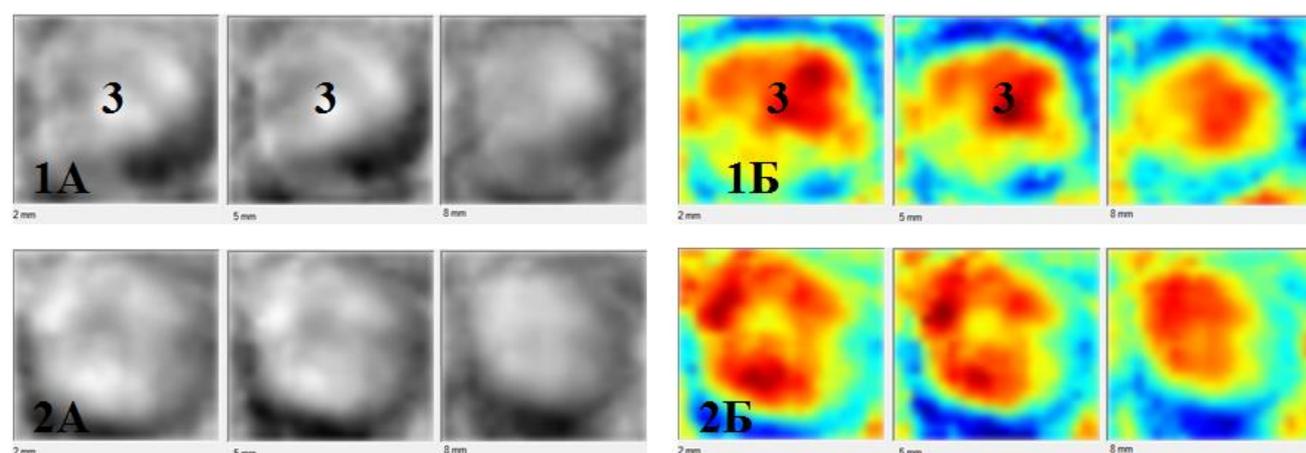


Рисунок 9 – Электроимпедансные изображения шейки матки в 1 фазу МЦ (1А – режим серой шкалы, 1Б – режим цветного сканирования) и во 2 фазу МЦ (2А – режим серой шкалы, 2Б – режим цветного сканирования). 3 – зона наружного зева. Возраст 25 лет

Шейка матки на электроимпедансных изображениях в норме во все возрастные периоды имеет четкие и ровные контуры, отсутствие смещения внутренних структур и изменений архитектоники. Структура спектра цветовой гаммы и контрастность электроимпедансных изображений визуальна не различается. Однако, следует отметить, что на электроимпедансных томограммах шейки матки в 1-ую фазу МЦ в 90% случаев четко визуализируется зона наружного зева во все возрастные группы. Она выглядит гипоимпедансным участком, почти белого цвета (для серой шкалы) и красного цвета (для цветного сканирования), за счет наличия цервикальной слизи, количество которой увеличивается на протяжении 1 фазы МЦ, достигая максимума к овуляции (из-за влияния нарастающего количества эстрогенов на протяжении фолликулярной фазы МЦ) и обладает высокой электропроводностью и, соответственно, низким сопротивлением, т.е. низким импедансом. На электроимпедансных томограммах шейки матки во 2-ую фазу МЦ у женщин в возрастных группах до и после 30 лет зона наружного зева на подавляющем количестве изображений не определяется, что связано со снижением количества цервикальной слизи, изменением ее физико-химических характеристик за счет доминирующего влияния прогестерона в лютеиновую фазу МЦ.

Однако, на томограммах 2-ой фазы МЦ область наружного зева может визуализироваться примерно в 10% случаев, являясь, предположительно, следствием спонтанных ановуляторных циклов, которые могут быть у женщин репродуктивного возраста. Электроимпедансные изображения шейки матки в 1-ую и 2-ую фазы МЦ у женщин любого репродуктивного возраста несколько отличаются друг от друга по цветовой гамме и контрастности в обоих режимах сканирования. Но имеющиеся различия не могут служить клинически значимыми диагностическими критериями в виду возможной субъективности визуальной оценки изображений.

4.2. Количественная оценка электроимпедансных изображений шейки матки при отсутствии патологии

Количественная оценка электроимпедансных изображений, т.е. измерение показателей электропроводности шейки матки, проводилась у одних и тех же женщин в разные фазы МЦ (63 женщины, 33 в возрасте до 30 лет и 30 старше). Показатели средней электропроводности шейки матки оценивались на 3-х уровнях сканирования: 1 уровень (глубина 2 мм), 2 уровень (глубина 5 мм), 3 уровень (глубина 8 мм). Так же оценивались показатели электропроводности на 1 уровне сканирования (2 мм) в области наружного зева (в зоне трансформации). Полученные данные представлены в таблицах 8 – 11.

Таблица 8 – Показателей электропроводности шейки матки в норме у женщин в возрастной группе до 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. ошибка
1 ур.	33	0,9169	0,8982	0,9358	0,8100	1,0100	0,0530	0,0092
2 ур.	33	0,8697	0,8525	0,8869	0,7500	0,9300	0,0486	0,0085
3 ур.	33	0,8521	0,8289	0,8753	0,7100	0,9500	0,0654	0,0114
ЗТ	33	1,0836	1,0539	1,1133	0,8200	1,1600	0,0837	0,0146

Таблица 9 – Показателей электропроводности шейки матки в норме у женщин в возрастной группе до 30 лет во 2 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. ошибка
1 ур.	33	0,9491	0,9263	0,9719	0,8800	1,0800	0,0642	0,0112
2 ур.	33	0,9030	0,8904	0,9157	0,8400	0,9500	0,0357	0,0062
3 ур.	33	0,8845	0,8718	0,8973	0,8200	0,9300	0,0359	0,0063
ЗТ	33	1,0245	1,0077	1,0414	0,9200	1,1000	0,0475	0,0083

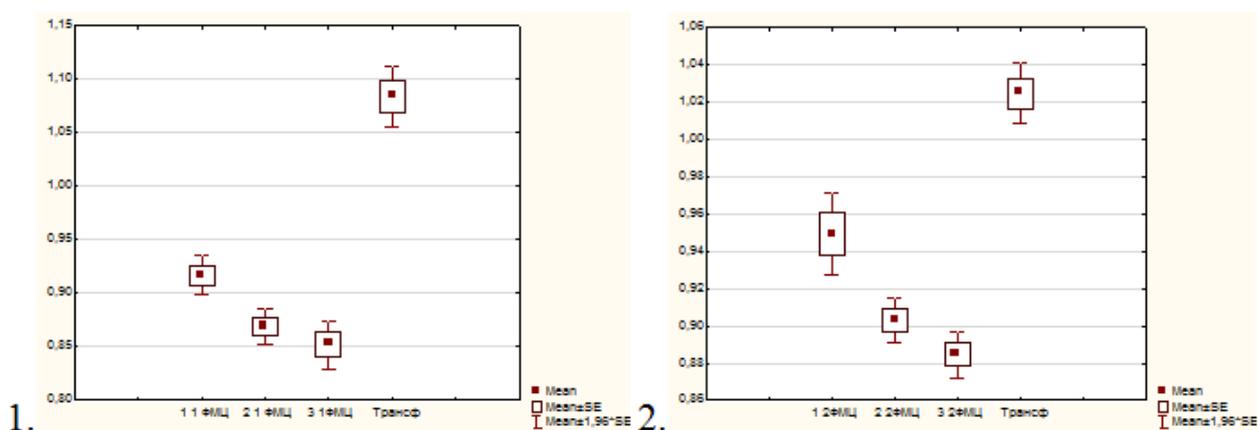
Таблица 10 – Показателей электропроводности шейки матки в норме у женщин в возрастной группе старше 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. ошибка
1 ур.	30	0,9453	0,9353	0,9554	0,9000	1,0000	0,0270	0,0049
2 ур.	30	0,8960	0,8897	0,9023	0,8600	0,9300	0,0169	0,0031
3 ур.	30	0,8573	0,8481	0,8665	0,8300	0,9000	0,0246	0,0045
ЗТ	30	1,0817	1,0577	1,1056	1,0200	1,2000	0,0642	0,0117

Таблица 11 – Показателей электропроводности шейки матки в норме у женщин в возрастной группе старше 30 лет во 2 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. ошибка
1 ур.	30	0,9853	0,9623	1,0084	0,9200	1,0900	0,0617	0,0113
2 ур.	30	0,9160	0,9035	0,9285	0,8900	1,0100	0,0335	0,0061
3 ур.	30	0,9010	0,8913	0,9107	0,8800	0,9700	0,0259	0,0047
3Т	30	1,0550	1,0248	1,0852	0,9600	1,1600	0,0809	0,0148

При сравнении средней электропроводности шейки матки на разных уровнях сканирования наблюдается статистически достоверное увеличение показателей на первом уровне (2 мм) по сравнению со вторым (5 мм) и третьим (8 мм) уровнями ($p < 0,05$, $p < 0,01$) у женщин всех возрастных групп в обе фазы МЦ. То есть с увеличением глубины сканирования наблюдается статистически значимое уменьшение показателей электропроводности. Статистически достоверной разницы в показателях электропроводности между вторым и третьим уровнями сканирования нет ($p > 0,05$) в обе фазы МЦ во всех возрастных группах, кроме женщин старше 30 лет в первую фазу МЦ, где сохраняется статистически достоверная разница между всеми уровнями сканирования ($p < 0,01$). Графическое изображение различия показателей средней электропроводности между 3-мя уровнями сканирования и зоны трансформации у женщин в возрастных группах до и после 30 лет в 1 и 2 фазы МЦ представлены на рисунке 10.



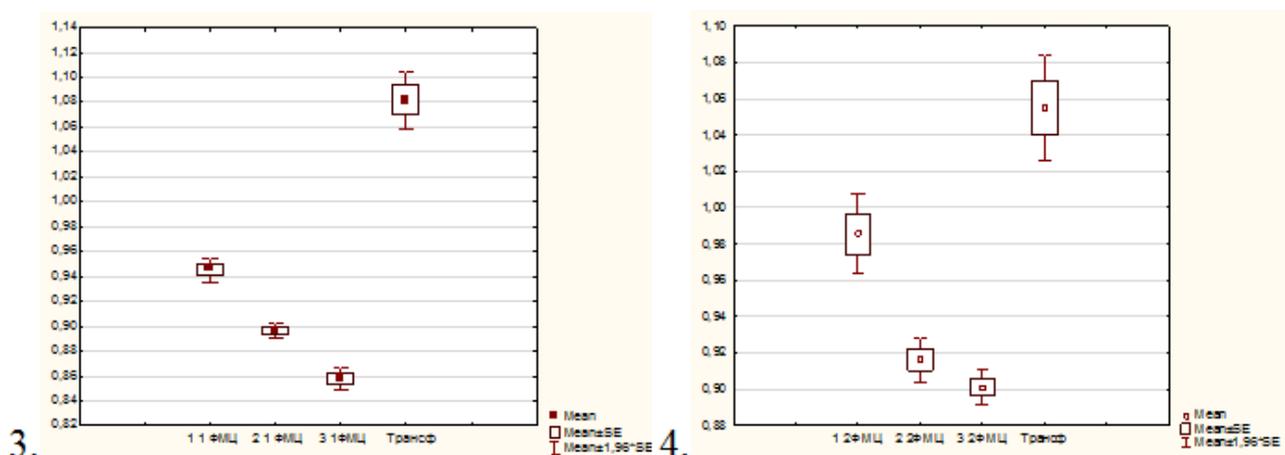


Рисунок 10 – Графическое представление различия показателей средней электропроводности на 3-х уровнях сканирования и зоне трансформации в 1 и 2 фазу МЦ в возрастной группе до 30 лет (1, 2) и возрастной группе после 30 лет (3, 4)

При сравнении показателей электропроводности на разных уровнях сканирования между различными возрастными группами и в первую, и во вторую фазы МЦ выявлена статистически достоверная разница на первом уровне сканирования ($p < 0,01$, $p < 0,03$), а так же на втором уровне в первую фазу МЦ ($p < 0,01$) и на третьем уровне во вторую фазу МЦ ($p < 0,04$). Статистически достоверной разницы нет ($p > 0,05$) на третьем уровне в первую фазу МЦ и на втором уровне во вторую фазу МЦ (рисунки 11, 12).

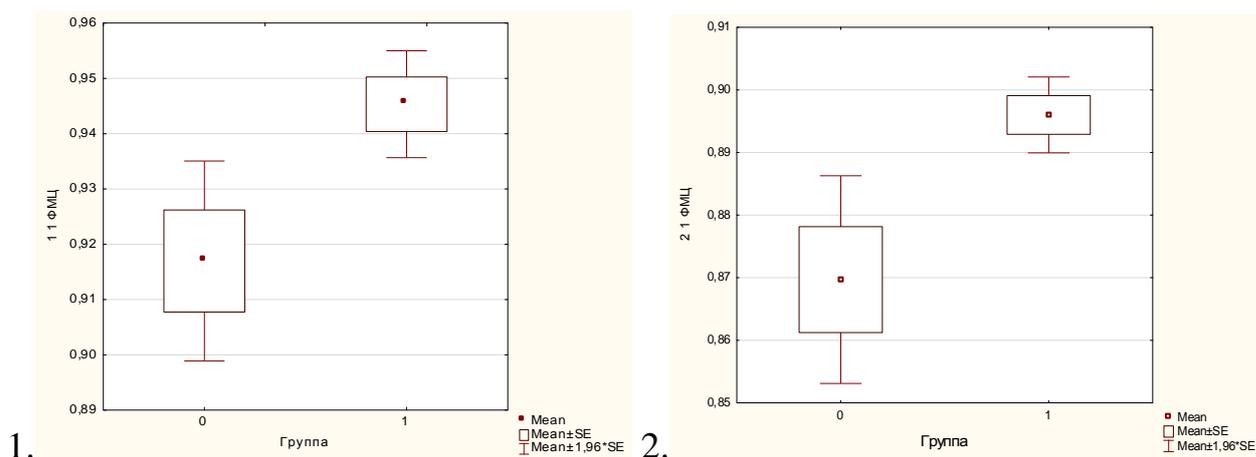


Рисунок 11 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности в норме между пациентками в возрасте до (0) и старше 30 лет (1) в 1 фазу МЦ: 1 – 1 уровень сканирования, 2 – 2 уровень сканирования

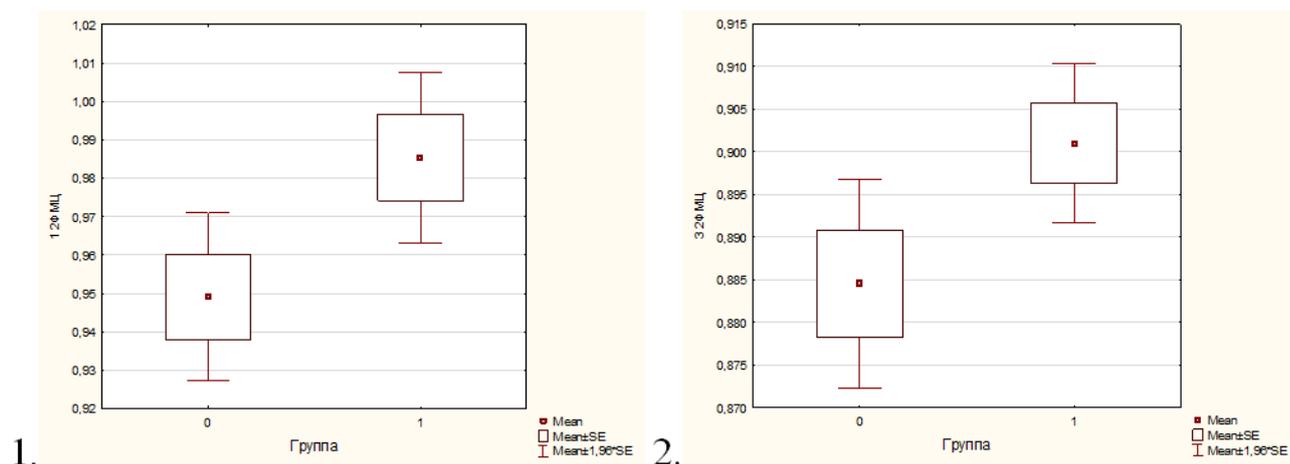
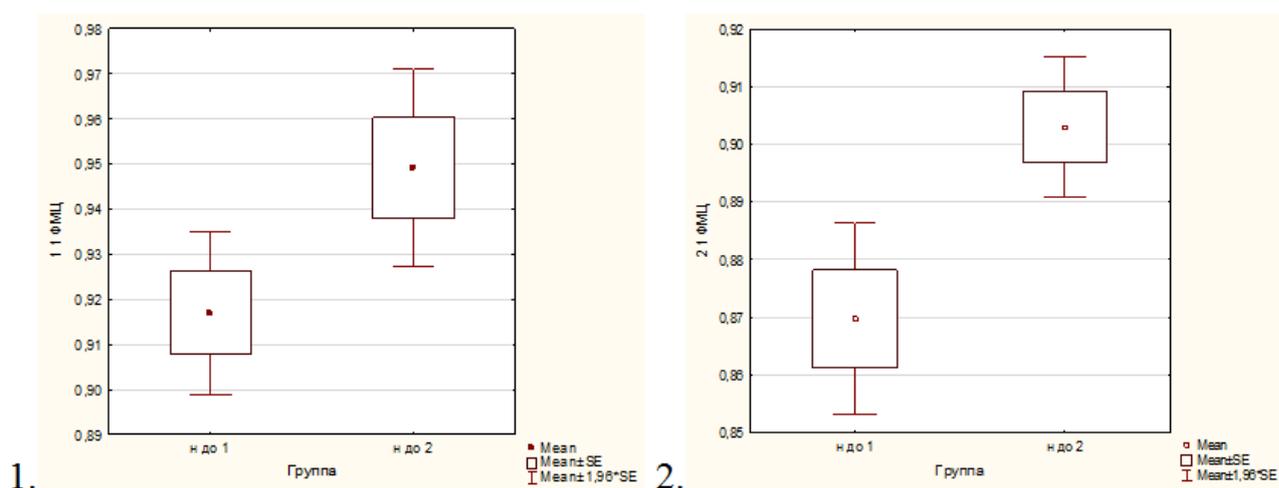


Рисунок 12 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности в норме между пациентками в возрасте до (0) и старше 30 лет (1) во 2 фазу МЦ: 1 – 1 уровень сканирования, 2 – 3 уровень сканирования

Сравнительный анализ показателей электропроводности между фазами МЦ выявил статистически достоверную разницу и у женщин до 30 лет, и у женщин после 30 лет на всех уровнях сканирования ($p < 0,01$). Графическое представление статистически достоверного различия показателей электропроводности между фазами МЦ в возрастных группах до 30 лет и после 30 лет на 3-х уровнях сканирования представлены на рисунке 13.



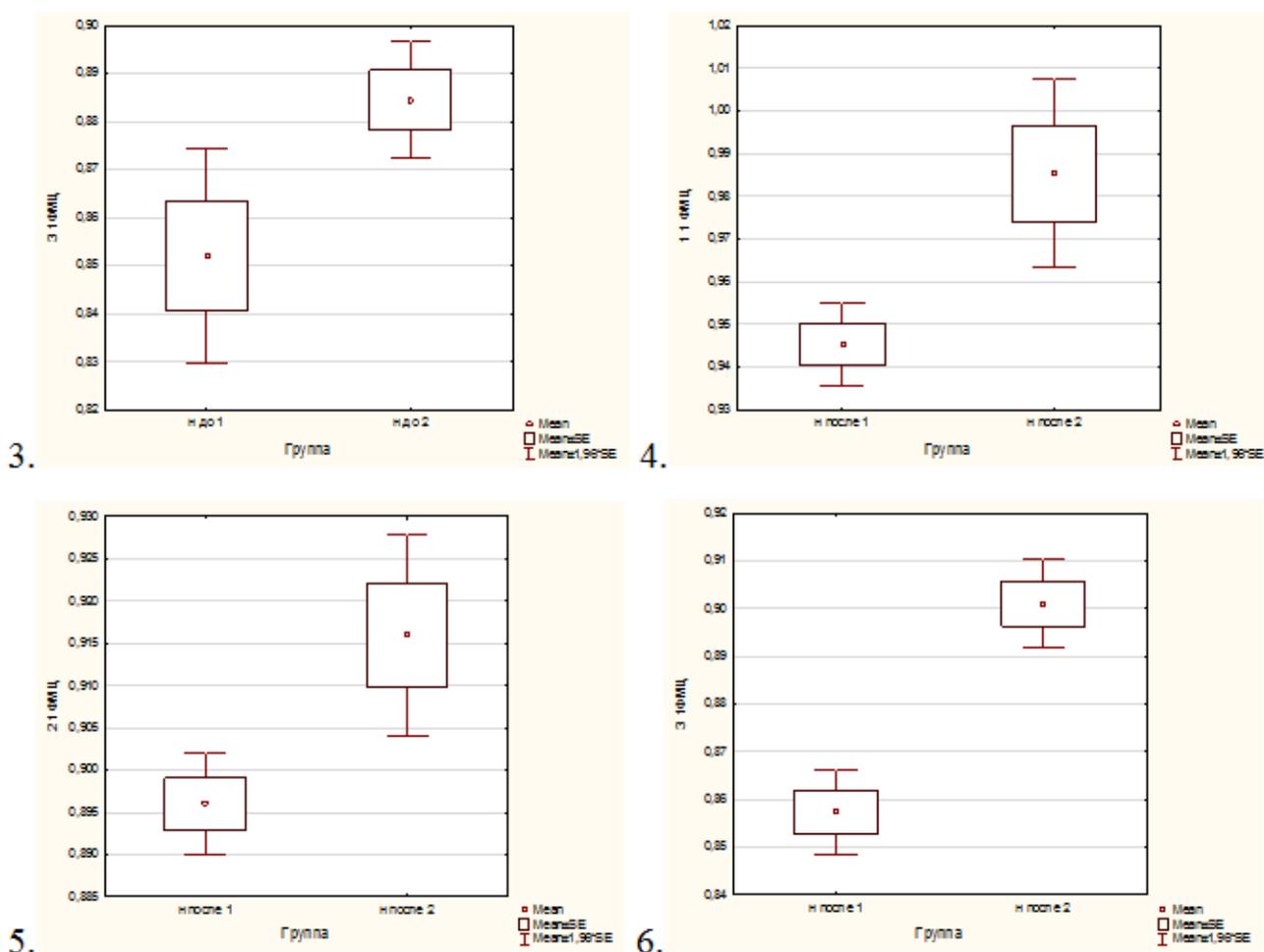


Рисунок 13 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности между фазами МЦ в возрастных группах до 30 лет и после 30 лет на 3-х уровнях сканирования: 1, 2, 3 – пациентки до 30 лет, 4, 5, 6 – пациентки после 30 лет

В ходе сравнительного анализа также выявлена статистически достоверная разница в показателях электропроводности в области ЗТ между фазами у женщин в возрасте до 30 лет ($p < 0,01$) и отсутствие разницы у женщин после 30 лет ($p > 0,2$). Графическое представление статистически достоверного различия показателей электропроводности между фазами МЦ в ЗТ в возрастной группе до 30 лет представлено на рисунке 14.

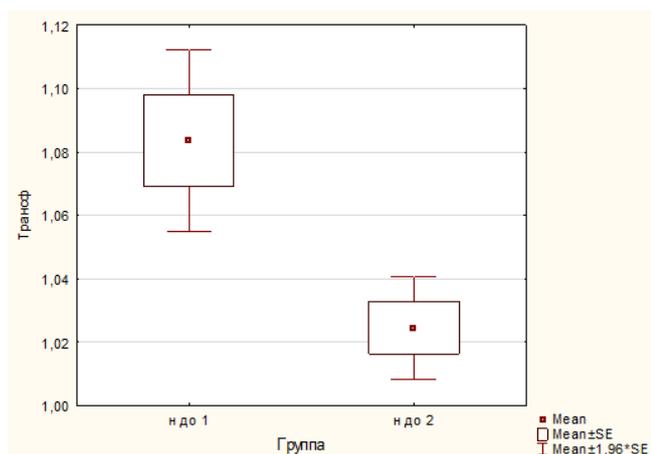


Рисунок 14 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей электропроводности в 3Т между фазами МЦ в возрастной группе до 30 лет

Таким образом, в результате анализа электроимпедансных томограмм было сделано заключение, что качественная оценка изображений шейки матки не лишена доли субъективизма, как и некоторые диагностические тесты (например, кольпоскопия), активно используемые в настоящее время в мировой практике для выявления цервикальной патологии. Однако, ориентировочная оценка электроимпедансных изображений как начальный этап в комплексном диагностическом алгоритме может применяться.

Полученные показатели средней электропроводности шейки матки были использованы в качестве базы сравнения значений показателей электропроводности при цервикальной патологии. Количественный анализ позволяет исключить субъективность оценки полученных изображений, что является значимым в диагностике патологии шейки матки.

ГЛАВА 5. ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Количественная оценка электроимпедансных изображений на 3-х уровнях сканирования и ЗТ на частоте 10 кГц не выявила статистически значимых закономерностей во всех клинических группах, которые могли бы использоваться в диагностических целях.

Именно по этой причине, выявление диагностических критериев проводилось на частоте сканирования 50 кГц. Показатели средней электропроводности шейки матки во всех случаях оценивались на 3-х уровнях сканирования, а так же оценивались показатели электропроводности на 1 уровне сканирования в области наружного зева и зоны трансформации.

5.1. Количественная оценка электроимпедансных изображений при воспалительных заболеваниях шейки матки

В настоящее время в структуре гинекологической патологии, лидирующими являются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), выявляемые у 50—65% женщин репродуктивного возраста и не имеющие тенденции к снижению. Среди ВЗОМТ на долю цервицитов приходится около 60—70% случаев [2, 6, 29].

Сохранению и поддержанию здоровья женщины, как психического, физического, так и сексуального в последнее время уделяется большое внимание, вот почему своевременная диагностика и лечения цервицитов является актуальной проблемой для ежедневной гинекологической практики. И не смотря на общепринятое мнение и существующую экспертную оценку цитологических

мазков, согласно которым воспалительные изменения шейки матки относят к норме по системе Bethesda, данная патология рассматривается в этой главе. Такое решение обусловлено желанием выявить истинные показатели электропроводности шейки матки при отсутствии каких-либо отягощающих факторов и структурных изменений и использовать их в качестве надежного критерия сравнения.

У всех женщин второй клинической группы (50 пациенток до 30 лет и 22 пациентки после 30 лет) на момент осмотра были жалобы на бели различного характера. В гинекологическом анамнезе фиксированы эпизоды неспецифических и специфических цервицитов. При оценке результатов микроскопии мазка на флору (количество лейкоцитов более 15 в поле зрения), результатах цитологического исследования и заключениях кольпоскопии (оригинальный многослойный плоский эпителий, цилиндрический и метапластический эпителий, наботовы кисты, открытые выводные протоки желез) – картина воспалительных изменений. Инфекции, передающиеся половым путём обнаружены в 14 случаях (7 случаев – *Chlamydia trachomatis*, 3 случая - *Mycoplasma genitalium*, 2 случая - *Trichomonas vaginalis*, 2 случая микст-инфекции).

Обследование общепринятыми методами перед проведением электроимпедансной томографии исключило наличие у пациенток цервикальных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки, что позволило четко выделить группу с цервицитом и выявить особенности электропроводности при воспалительных заболеваниях шейки матки.

В результате количественной оценки были получены средние значения показателей электропроводности с дополнительными характеристиками описательной статистики у пациенток в возрастных группах до и старше 30 лет в 1 и 2 фазу МЦ на 3-х уровнях сканирования и зоне трансформации. Полученные данные представлены в таблицах 12 – 15.

Таблица 12 – Показатели электропроводности шейки матки при цервицитах у пациенток в возрастной группе до 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	50	0,8126	0,7946	0,8306	0,7500	0,8700	0,0606	0,0089
2 ур.	50	0,7530	0,7320	0,7740	0,6800	0,8200	0,0707	0,0104
3 ур.	50	0,7243	0,7034	0,7453	0,6000	0,7900	0,0707	0,0104
ЗТ	50	1,1028	1,0877	1,1179	1,0000	1,1800	0,0508	0,0075

Таблица 13 – Показатели электропроводности шейки матки при цервицитах у пациенток в возрастной группе до 30 лет во 2 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	50	0,9083	0,8995	0,9170	0,8700	0,9500	0,0295	0,0044
2 ур.	50	0,8678	0,8593	0,8764	0,8200	0,9600	0,0287	0,0042
3 ур.	50	0,8426	0,8331	0,8521	0,7600	0,8700	0,0319	0,0047
ЗТ	50	1,0283	1,0034	1,0532	0,8900	1,1300	0,0838	0,0124

Таблица 14 – Показатели электропроводности шейки матки при цервицитах у пациенток в возрастной группе старше 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	22	0,9025	0,8803	0,9247	0,8600	0,9600	0,0473	0,0106
2 ур.	22	0,8565	0,8321	0,8809	0,8000	0,9400	0,0520	0,0116
3 ур.	22	0,8380	0,8293	0,8467	0,8000	0,8700	0,0185	0,0041
ЗТ	22	1,1155	1,0869	1,1440	1,0300	1,1800	0,0609	0,0136

Таблица 15 – Показатели электропроводности шейки матки при цервицитах у пациенток в возрастной группе старше 30 лет во 2 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	22	0,9390	0,9146	0,9634	0,8700	1,0300	0,0522	0,0117
2 ур.	22	0,8545	0,8473	0,8617	0,8400	0,8800	0,0154	0,0034
3 ур.	22	0,8220	0,8187	0,8253	0,8100	0,8400	0,0069	0,0016
ЗТ	22	1,0495	1,0405	1,0585	1,0300	1,0800	0,0193	0,0043

При сравнении средней электропроводности шейки матки при цервиците на разных уровнях сканирования наблюдается статистически достоверное увеличение показателей на первом уровне по сравнению со вторым и третьим уровнями ($p < 0,05$, $p < 0,01$) у женщин всех возрастных групп в обе фазы менструального цикла. То есть сохраняется закономерность изменения

электропроводности с увеличением глубины сканирования, как и в случае отсутствия патологических изменений шейки матки. При наличии цервицита статистически достоверной разницы в показателях электропроводности между вторым и третьим уровнями сканирования нет ($p > 0,05$) в обе фазы МЦ во всех возрастных группах, кроме женщин старше 30 лет в первую фазу МЦ, где сохраняется статистически достоверная разница между всеми уровнями сканирования ($p < 0,01$). Графическое изображение различия показателей средней электропроводности между 3-мя уровнями сканирования у женщин в возрастных группах до и после 30 лет в 1 и 2 фазы МЦ при наличии воспаления представлены на рисунке 15.

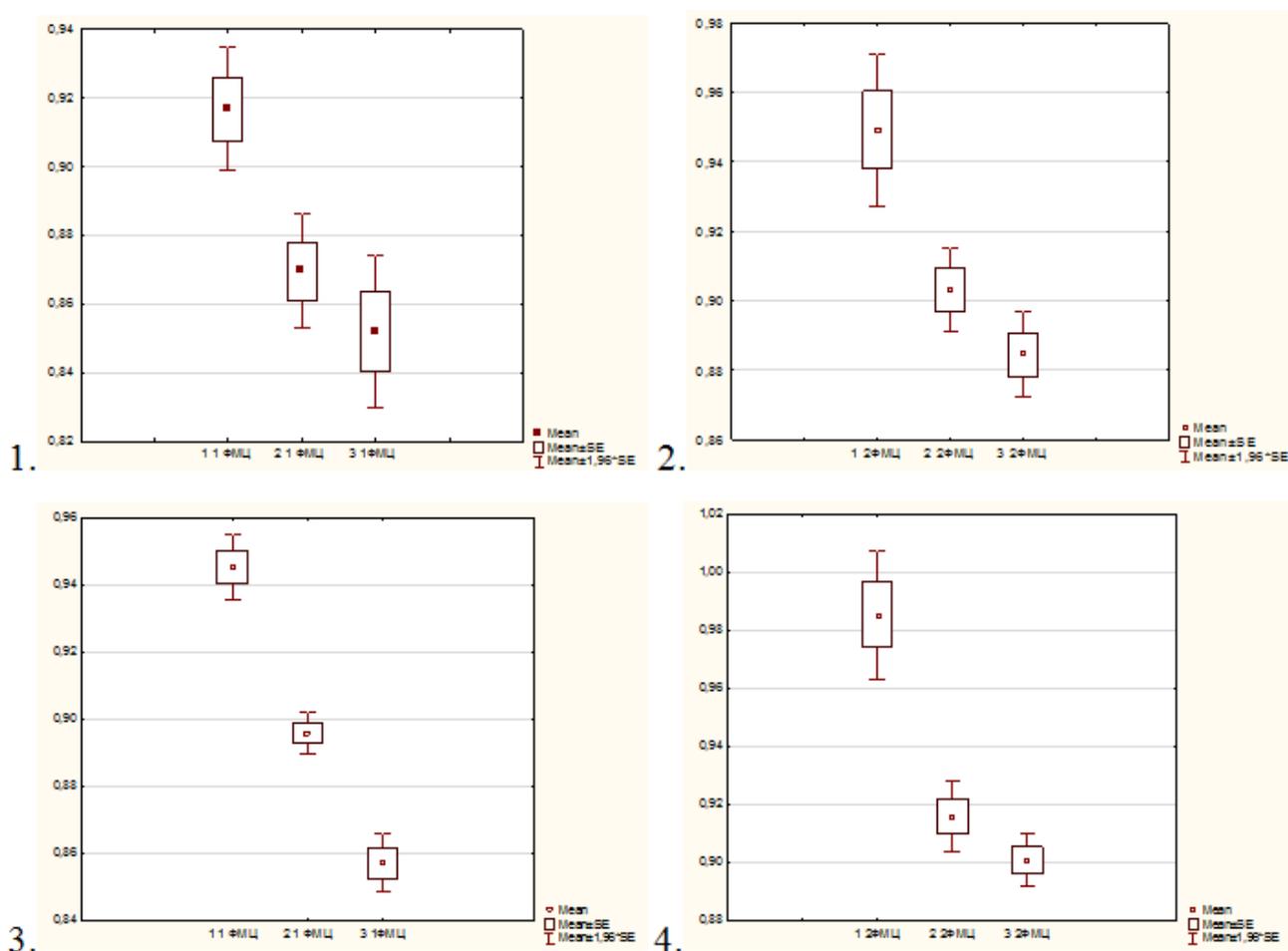
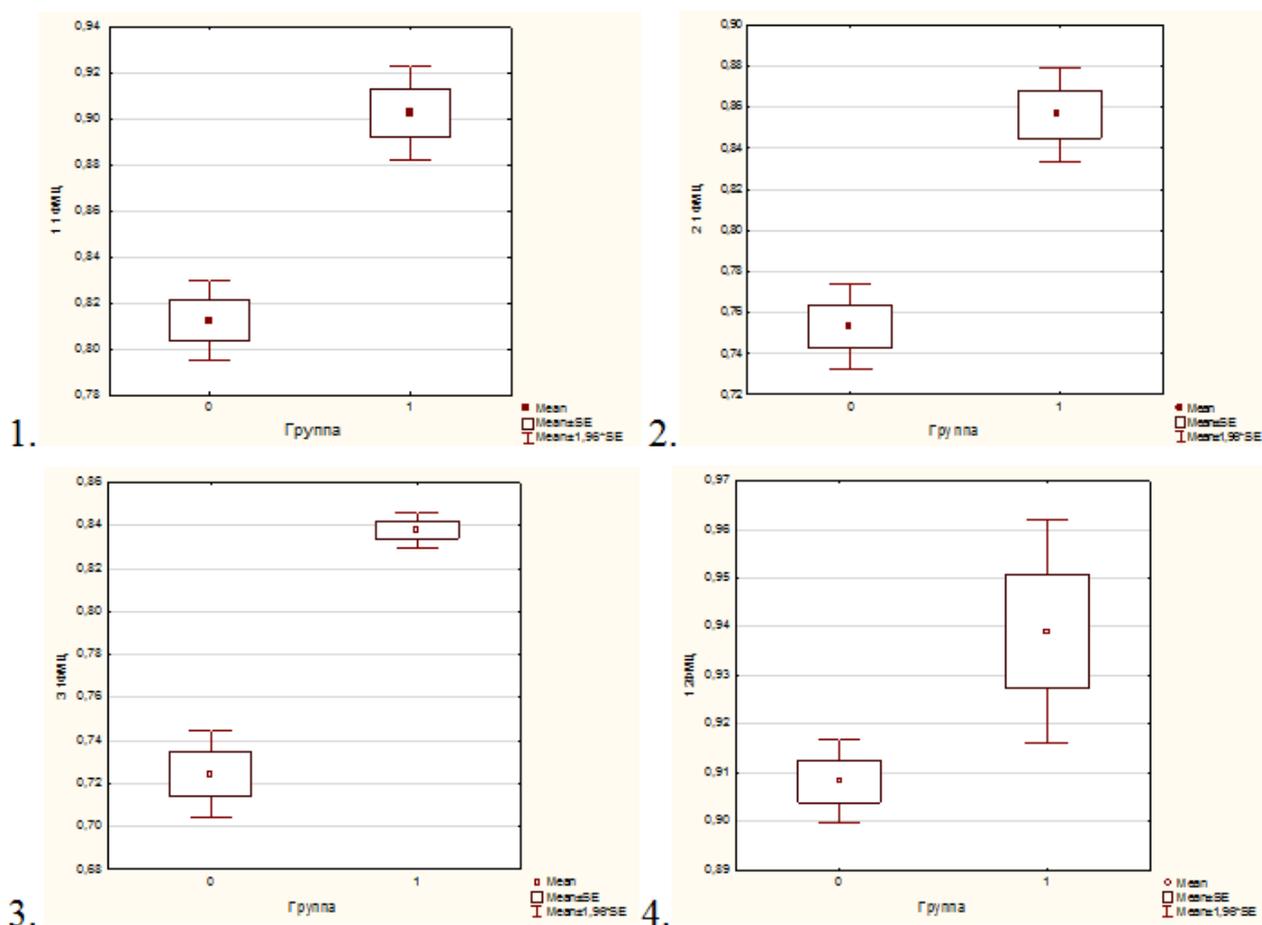


Рисунок 15 – Графическое представление различия показателей средней электропроводности на 3-х уровнях сканирования в 1 и 2 фазу МЦ в возрастной группе до 30 лет (1, 2) и возрастной группе после 30 лет (3, 4) при цервицитах

При сравнении показателей электропроводности между различными возрастными группами у женщин до 30 лет с цервицитом в первую фазу МЦ наблюдается статистически достоверное уменьшение показателей электропроводности на всех уровнях сканирования по сравнению с пациентками старше 30 лет ($p < 0,01$). Во вторую фазу МЦ при наличии воспалительных заболеваний шейки матки наблюдается статистически достоверное уменьшение показателей электропроводности на первом уровне у пациенток в возрасте до 30 лет по сравнению с пациентками старше 30 лет ($p < 0,01$, $p < 0,03$), а также статистически достоверное увеличение показателей электропроводности у пациенток в возрасте до 30 лет по сравнению с пациентками после 30 лет ($p < 0,01$) на третьем уровне сканирования и отсутствие статистически достоверной разницы на втором уровне у женщин старше 30 лет ($p > 0,8$). Графическое изображение статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при цервицитах между пациентками в возрастных группах представлено на рисунке 16.



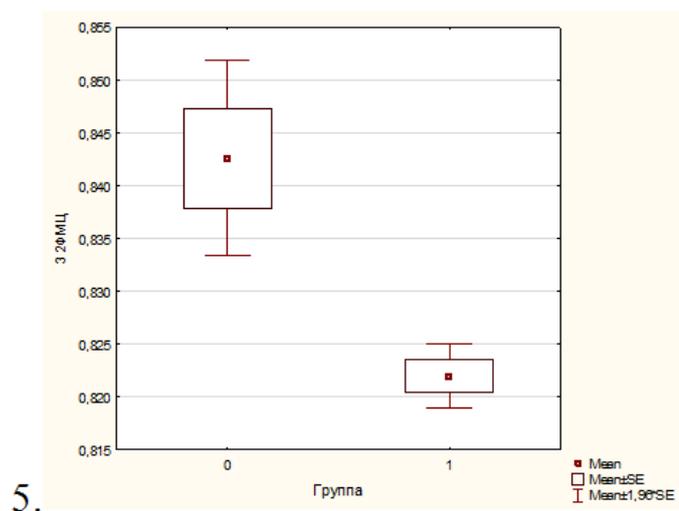
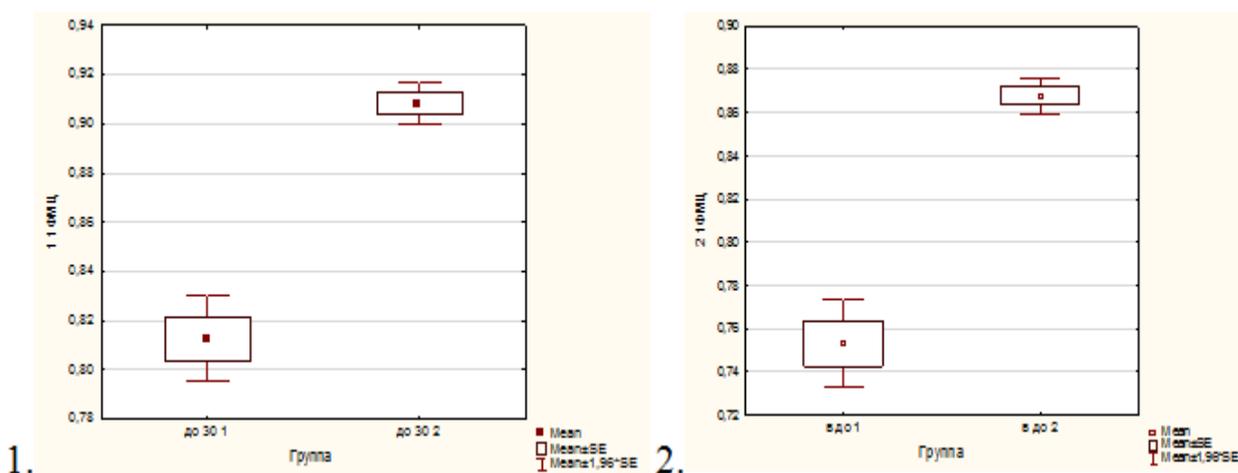


Рисунок 16 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при цервицитах между пациентками в возрасте до (0) и старше 30 лет (1) в обе фазы МЦ: 1, 2, 3 – 1 фаза МЦ 3 уровня, 4, 5 – 2 фаза МЦ 1 и 3 уровень

При проведении статистического анализа между показателями средней электропроводности в разные фазы МЦ в возрастных группах наблюдается достоверное увеличение показателей на всех уровнях сканирования во 2 фазу МЦ у женщин в возрасте до 30 лет и женщин в возрасте после 30 лет на первом уровне ($p < 0,01$, $p < 0,03$). На третьем уровне сканирования выявлено статистически достоверное увеличение показателей электропроводности в 1 фазу МЦ. На втором уровне сканирования у женщин с цервицитом после 30 лет статистически достоверной разницы нет ($p > 0,8$). Графическое изображение статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при цервицитах между фазами МЦ в возрастных группах представлено на рисунке 17.



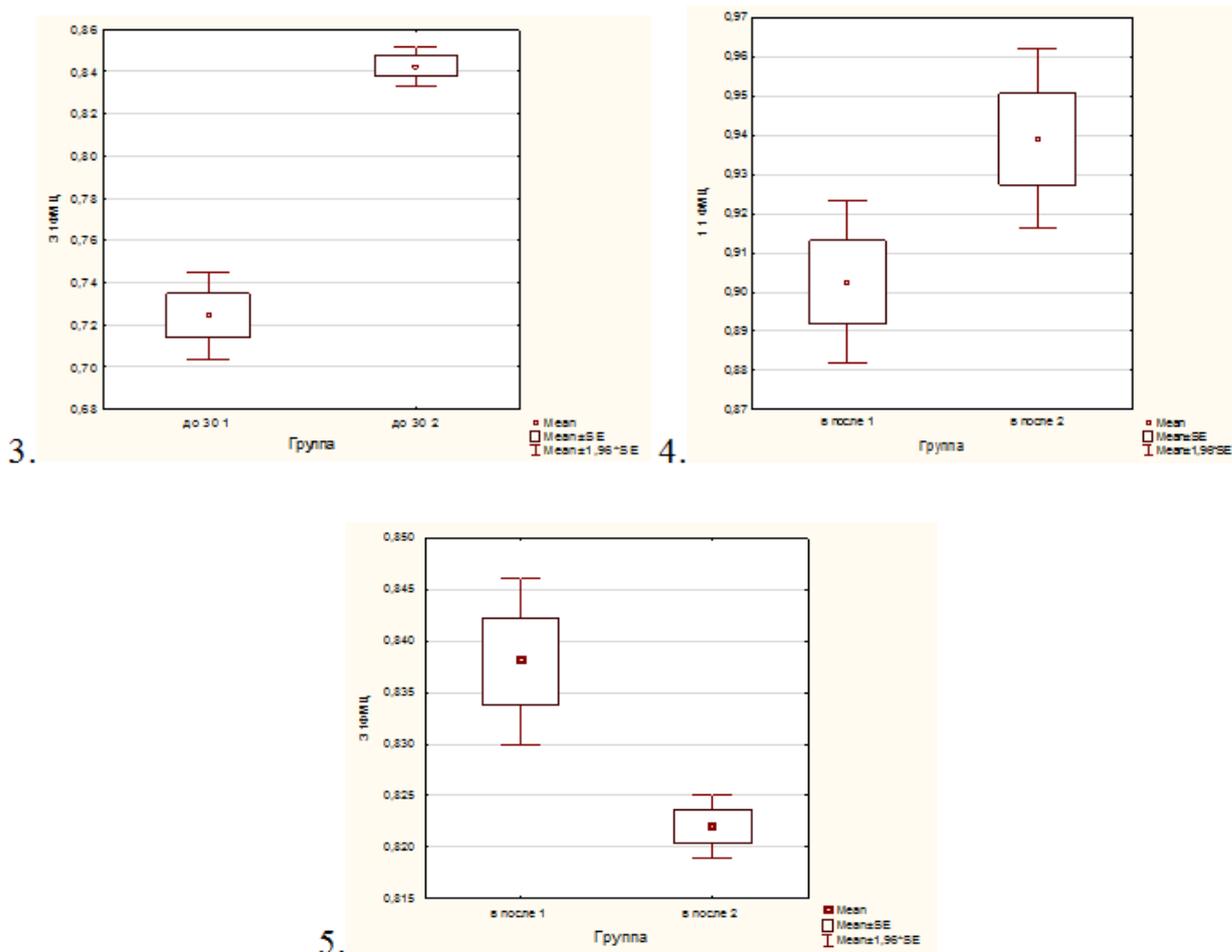


Рисунок 17 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при цервицитах между фазами МЦ в возрастных группах: 1, 2, 3 – пациентки до 30 лет (3 уровня сканирования), 4, 5 – пациентки после 30 лет (1 и 3 уровень)

Выявлено статистически достоверное увеличение показателей электропроводности в зоне трансформации у женщин во вторую фазу МЦ в обеих возрастных группах ($p < 0,01$). Статистически достоверной разницы в показателях электропроводности в зоне трансформации, при наличии цервицита, у пациенток в возрасте до и после 30 лет нет ($p > 0,3$, $p > 0,4$). Графическое изображение статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при цервицитах в зоне трансформации между фазами МЦ в возрастных группах до и после 30 лет представлено на рисунке 18.

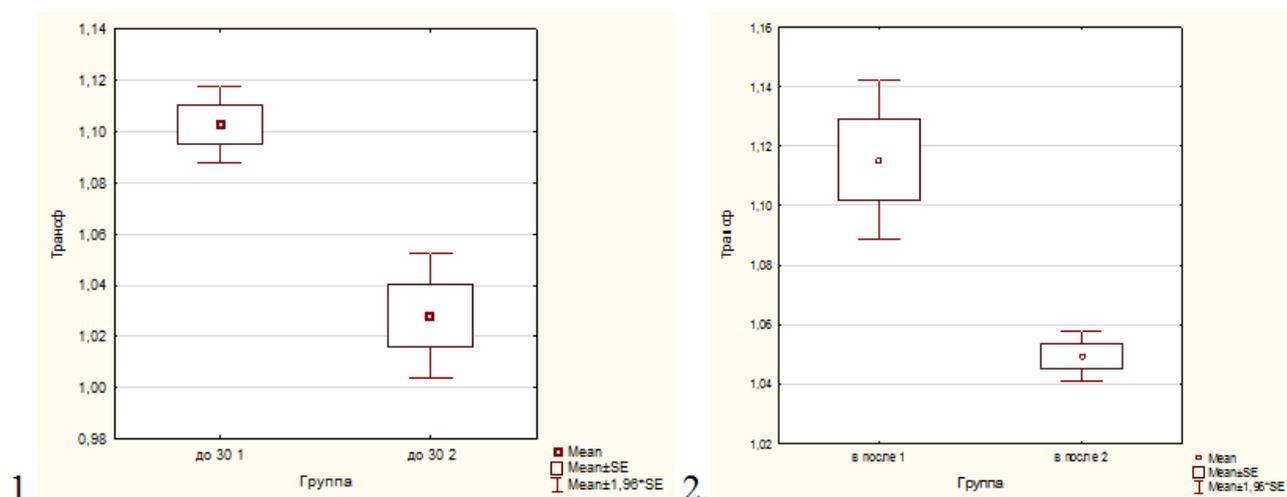


Рисунок 18 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей электропроводности при цервицитах в ЗТ между фазами МЦ в возрастных группах до 30 лет (1) и старше 30 лет (2)

Полученные показатели средней электропроводности при воспалительных заболеваниях шейки матки и их статистически достоверные различия в 1 и 2 фазе МЦ у пациенток в возрасте до и старше 30 лет, а также между возрастными группами будут использованы в комплексном сравнительном анализе показателей электропроводности шейки матки в норме и цервикальной патологии для оценки диагностических возможностей метода электроимпедансной томографии.

5.2. Оценка электроимпедансных изображений шейки матки при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях и раке

Природа рака шейки матки с его обычно медленным прогрессированием от ранних предраковых заболеваний до инвазивного рака даёт обоснованную возможность проведения скрининга, раннего выявления заболевания и его лечения. В соответствии с современными представлениями начальные этапы канцерогенеза рака шейки матки представляют собой каскад определенных молекулярно-генетических изменений. При этом изменяется функциональность таких основных клеточных процессов, как пролиферация клетки, апоптоз и

межклеточное взаимодействие.

Предшественниками плоскоклеточного цервикального рака являются цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN). Согласно определению ВОЗ, цервикальная интраэпителиальная неоплазия – это патологический процесс, при котором в части толщи эпителиального слоя появляются клетки с различной степенью атипии и нарушается способность клеток к дифференцировке. Патологические изменения начинаются в зоне стыка многослойного плоского неороговевающего и цилиндрического эпителиев и в участках плоскоклеточной метаплазии (зоне трансформации), а затем распространяются на влагалищную часть шейки матки и/или в цервикальный канал. CIN может характеризоваться мультифокальным развитием с локализацией более серьезных поражений в цервикальном канале и менее выраженных изменений на влагалищной порции шейки матки, что в ряде случаев может затруднять диагностику. В зависимости от степени тяжести патологических изменений выделяют цервикальную интраэпителиальную неоплазию 1, 2, 3 степени и внутриэпителиальный рак (ср in situ) [3, 22, 24, 37, 68, 174]. Весь процесс канцерогенеза обычно занимает 10 – 40 лет, редко может развиваться за 1-2 года и проходит последовательно стадии CIN1, CIN2 и CIN3. Данные о заключительных этапах цервикального канцерогенеза на сегодняшний момент до конца не изучены. Картина естественного течения ВПЧ-инфекции представлена на рисунке 19.

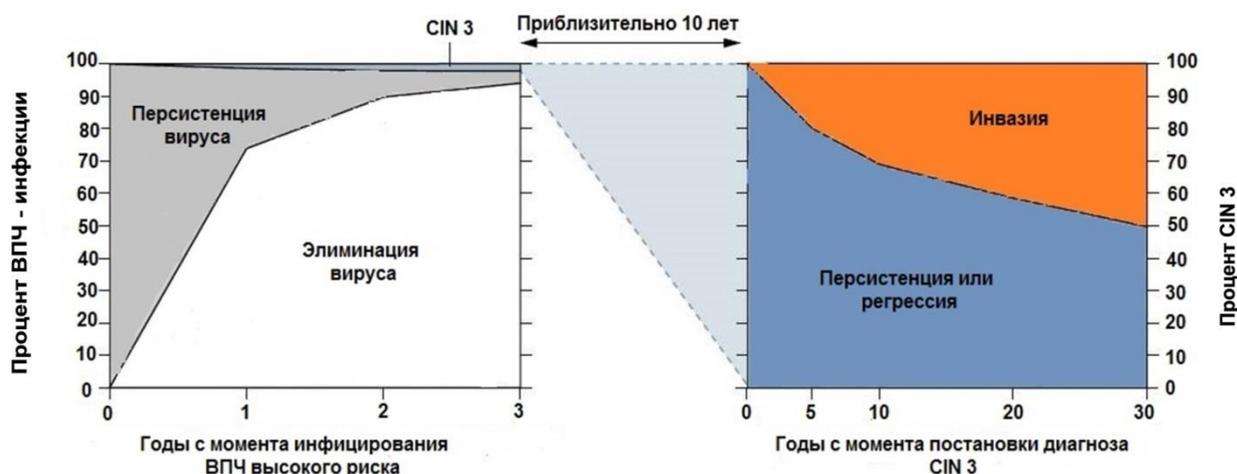


Рисунок 19 – Временные периоды протекания ВПЧ - инфекции высокого онкогенного риска от заражения до развития плоскоклеточного рака [171]

Анализ исходов внутриэпителиальной неоплазии шейки матки по данным современной литературы показал [22, 70, 80, 96, 98], что при CIN 1 регрессия наблюдается в 57%, персистенция – в 32%, прогрессия – в 32%, прогрессия – в 11%, а развитие инвазивного рака – только в 1 %. В то же время при выявлении CIN 2 малигнизация происходит более чем в 12% случаев, а регрессия – лишь в 32% [117]. Таким образом, с увеличением степени морфологических изменений, наблюдаемых при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, возрастает риск развития цервикального рака, а скрытое течение инфекции, которое характеризуется в первую очередь поражением клеток базального или парабазального слоев многослойного плоского неороговевающего эпителия длительное время может быть морфологически не выявленной [85, 91].

Учитывая все перечисленные моменты, решено выявить особенности электропроводности шейки матки при различных степенях интраэпителиальных поражений и цервикальном раке.

5.2.1. Количественная оценка электроимпедансных изображений при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях легкой степени степени

Все обследования шейки матки методом электроимпедансной томографии проводились после верификации степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения и установлении четких критериев для отбора в соответствующие клинические группы.

При проведении комплексного обследования у 28 женщин до 30 лет и 18 женщин после 30 лет (всего 46 человек), составивших третью клиническую группу с цервикальными интраэпителиальными поражениями низкой степени выявлено:

- Отсутствие жалоб со стороны женских половых органов;

- Наличие отягощенного гинекологического анамнеза: единичные эпизоды специфических и неспецифических цервицитов и вагинитов, ИППП, ВПЧ 16 типа, ВПЧ 18 типа;
- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах у 28 пациенток, у 18 – неспецифические изменения шейки матки (зона трансформации);
- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании;
- При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища – лейкоцитов до 10-15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки;
- Отсутствие этиологически значимой флоры при проведении бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала;
- Отсутствие ИППП на момент обследования;
- Положительный ВПЧ тест в 43 случаях наблюдения: ВПЧ 16 типа обнаружен – у 33 женщин, ВПЧ 18 типа – у 6 пациенток, ВПЧ 16 и 18 типов – у 4 женщин. ВПЧ негативные тесты – у 3-х женщин (возможно инфицированы другими онкогенными типами, на которые обследование не проводилось);
- При цитологическом исследовании: во всех случаях низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения;
- Онкомаркер p16ink4a у 8 женщин при иммуноцитохимическом определении;
- При проведении расширенной кольпоскопии – признаки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой степени во всех случаях наблюдений (тонкий ацето-белый эпителий, нежная мозаика и пунктуация на пробе с 3% раствором уксусной кислоты, йоднегативные зоны при пробе Шиллера);
- При выполнении прицельной биопсии методом радиоволновой хирургии – признаки CIN 1 и койлоцитоз у 18 женщин старше 30 лет. У 28 женщин в возрасте до 30 лет при положительном ВПЧ-тесте и цитологической и

кольпоскопической картине, характерной для LSIL, проводилось динамическое наблюдение.

Результаты обследования шейки матки при диагностированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях легкой степени с использованием метода электроимпедансной томографии представлены в таблицах 16 – 19.

Таблица 16 – Показателей электропроводности шейки матки при LSIL для женщин в возрастной группе до 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	28	0,9060	0,8868	0,9252	0,8600	1,0000	0,0465	0,0093
2 ур.	28	0,8852	0,8667	0,9037	0,8400	0,9600	0,0447	0,0089
3 ур.	28	0,8664	0,8399	0,8928	0,8000	1,0000	0,0640	0,0128
ЗТ	28	1,0020	0,9845	1,0195	0,9300	1,0500	0,0424	0,0085

Таблица 17 – Показателей электропроводности шейки матки при LSIL для женщин в возрастной группе до 30 лет во 2 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	28	0,9392	0,9262	0,9522	0,8800	0,9800	0,0315	0,0062
2 ур.	28	0,9304	0,9153	0,9455	0,8700	0,9800	0,0367	0,0073
3 ур.	28	0,9236	0,9031	0,9441	0,8100	0,9800	0,0496	0,0099
ЗТ	28	1,0740	1,0501	1,0979	1,0000	1,1700	0,0579	0,0116

Таблица 18 – Показатели электропроводности шейки матки при LSIL для женщин в возрастной группе старше 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	18	0,9560	0,9438	0,9682	0,9400	1,0000	0,0219	0,0057
2 ур.	18	0,9253	0,9160	0,9347	0,9000	0,9600	0,0168	0,0044
3 ур.	18	0,9180	0,9052	0,9308	0,9000	0,9600	0,0231	0,0059
ЗТ	18	1,0653	1,0441	1,0866	1,0300	1,1100	0,0383	0,0099

Таблица 19 – Показатели электропроводности шейки матки при LSIL для женщин в возрастной группе старше 30 лет во 2 фазу МЦ

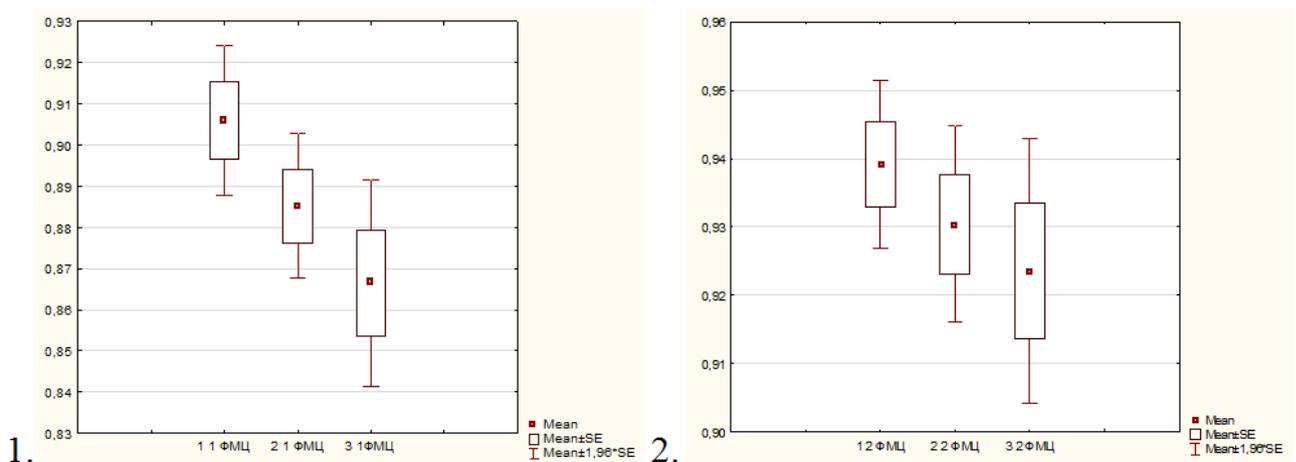
	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	18	0,9800	0,9727	0,9873	0,9600	0,9900	0,0131	0,0034
2 ур.	18	0,9667	0,9521	0,9813	0,9200	1,0000	0,0264	0,0068
3 ур.	18	0,9673	0,9634	0,9712	0,9600	0,9800	0,0070	0,0018
ЗТ	18	1,1407	1,1228	1,1585	1,1000	1,1800	0,0322	0,0083

При диагностированных цервикальных интраэпителиальных поражениях легкой степени при сравнении средней электропроводности шейки матки на разных уровнях сканирования наблюдается статистически достоверное увеличение показателей на первом уровне по сравнению со вторым и третьим ($p < 0,05$, $p < 0,01$) у женщин в возрасте старше 30 лет в 1 фазу МЦ.

Статистически достоверная разница отсутствует в показателях электропроводности между первым уровнем по сравнению со вторым и третьим у женщин в возрасте до 30 лет во 2 фазу МЦ ($p > 0,05$). Прослеживается лишь общая закономерность уменьшения показателей средней электропроводности от первого к третьему уровню.

У пациенток в возрасте до 30 лет в 1 фазу МЦ и у пациенток старше 30 лет во 2 фазу МЦ отмечается статистически достоверная разница в показателях электропроводности между показателями электропроводности на первом и третьем уровнях сканирования ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Статистически достоверной разницы в показателях электропроводности между вторым и третьим уровнями сканирования нет ($p > 0,05$) в обе фазы МЦ в возрастных группах до 30 лет и после 30 лет. Графическое изображение различия показателей средней электропроводности между 3-мя уровнями сканирования у женщин в возрастных группах до и после 30 лет в 1 и 2 фазы МЦ при LSIL представлены на рисунке 20.



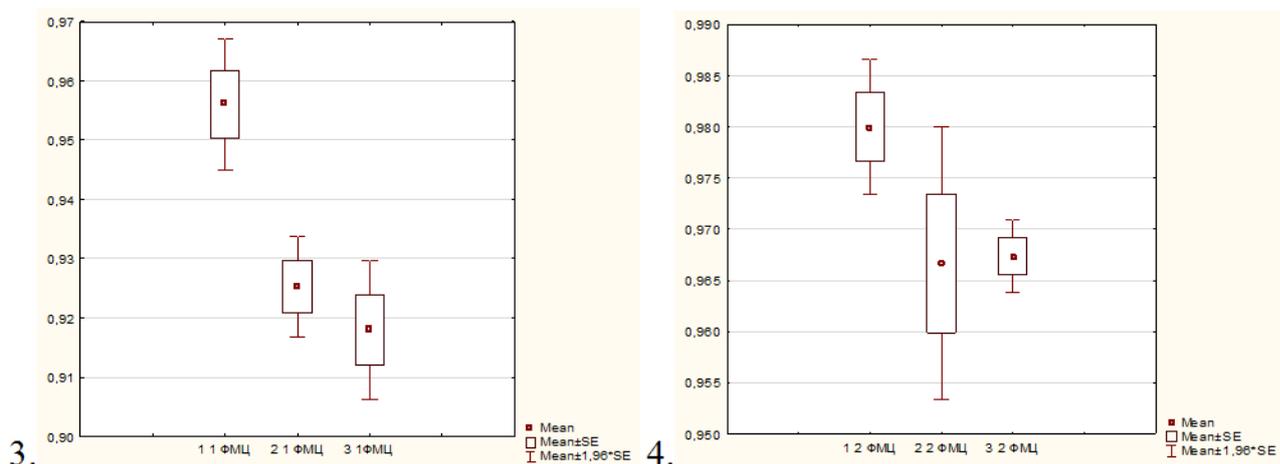
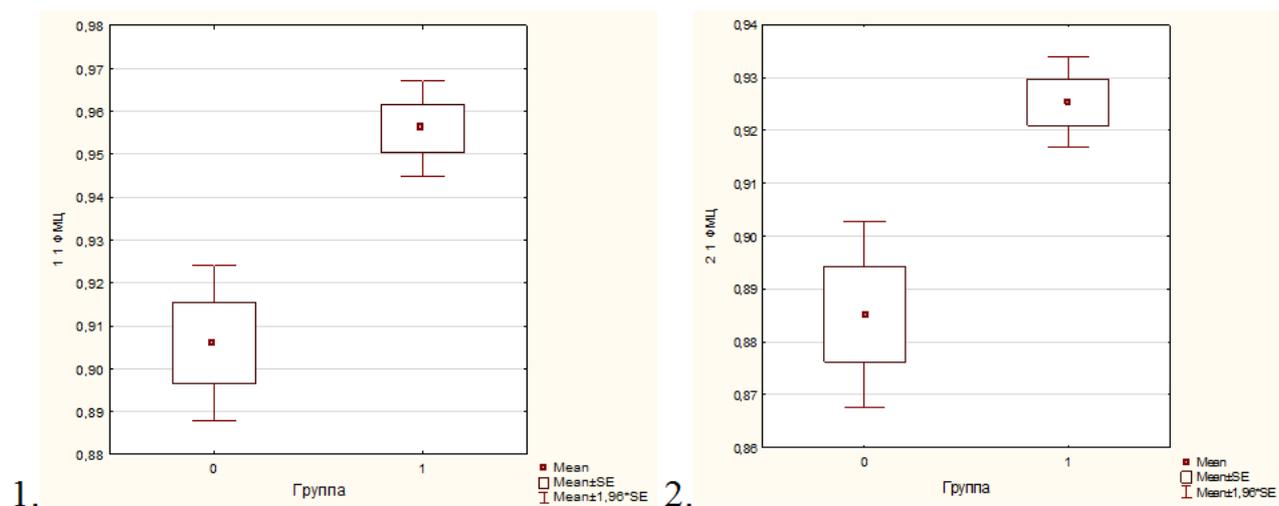


Рисунок 20 – Графическое представление различий показателей средней электропроводности при LSIL на 3-х уровнях сканирования и зоне трансформации в 1 и 2 фазу МЦ в возрастной группе до 30 лет (1, 2) и возрастной группе после 30 лет (3, 4)

При сравнении показателей электропроводности между различными возрастными группами в разные фазы МЦ на всех уровнях сканирования статистически достоверно наблюдается увеличение показателей электропроводности у женщин старше 30 лет ($p < 0,01$). Графическое изображение статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при LSIL в 1 и 2 фазы МЦ между возрастными группами представлено на рисунках 21, 22.



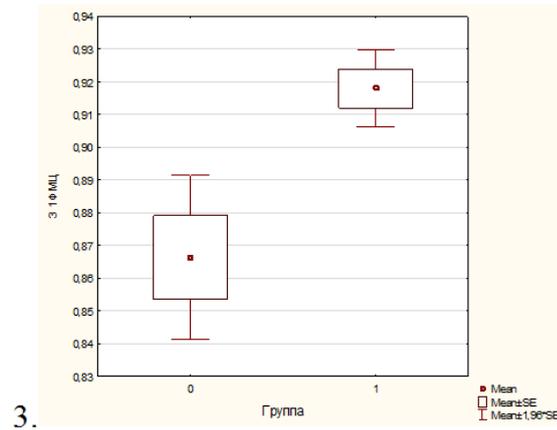


Рисунок 21 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при LSIL в 1 фазу МЦ между пациентками в возрасте до (0) и старше 30 лет (1): 1 – 1 уровень, 2 – 2 уровень, 3 – 3 уровень

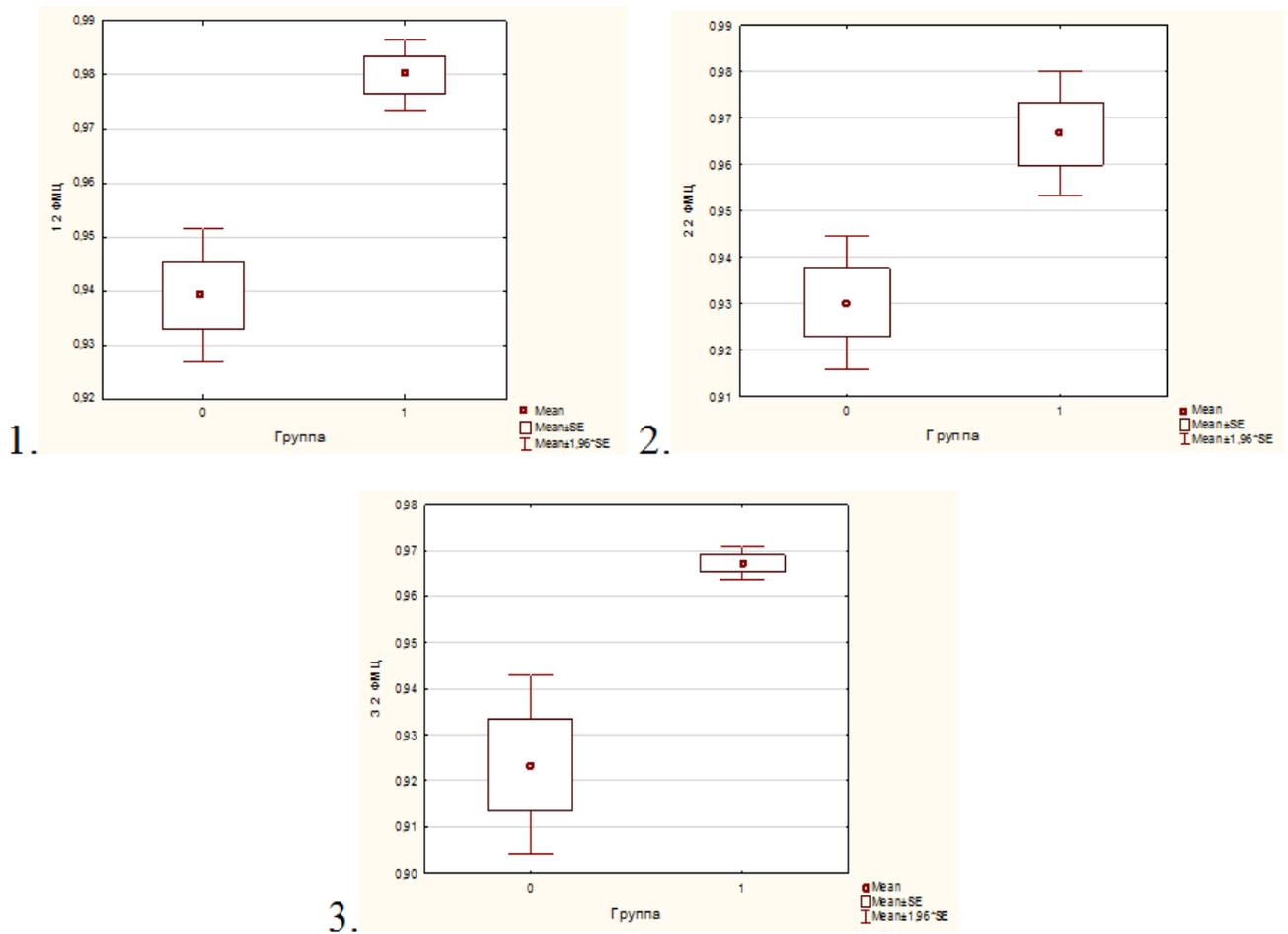


Рисунок 22 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при LSIL во 2 фазу МЦ между пациентками в возрасте до (0) и старше 30 лет (1): 1 – 1 уровень, 2 – 2 уровень, 3 – 3 уровень

Сравнительный анализ показателей электропроводности между фазами МЦ выявил статистически достоверное ($p < 0,01$) увеличение показателей электропроводности во вторую фазу МЦ в обеих возрастных группах на всех уровнях сканирования (рисунки 23, 24)

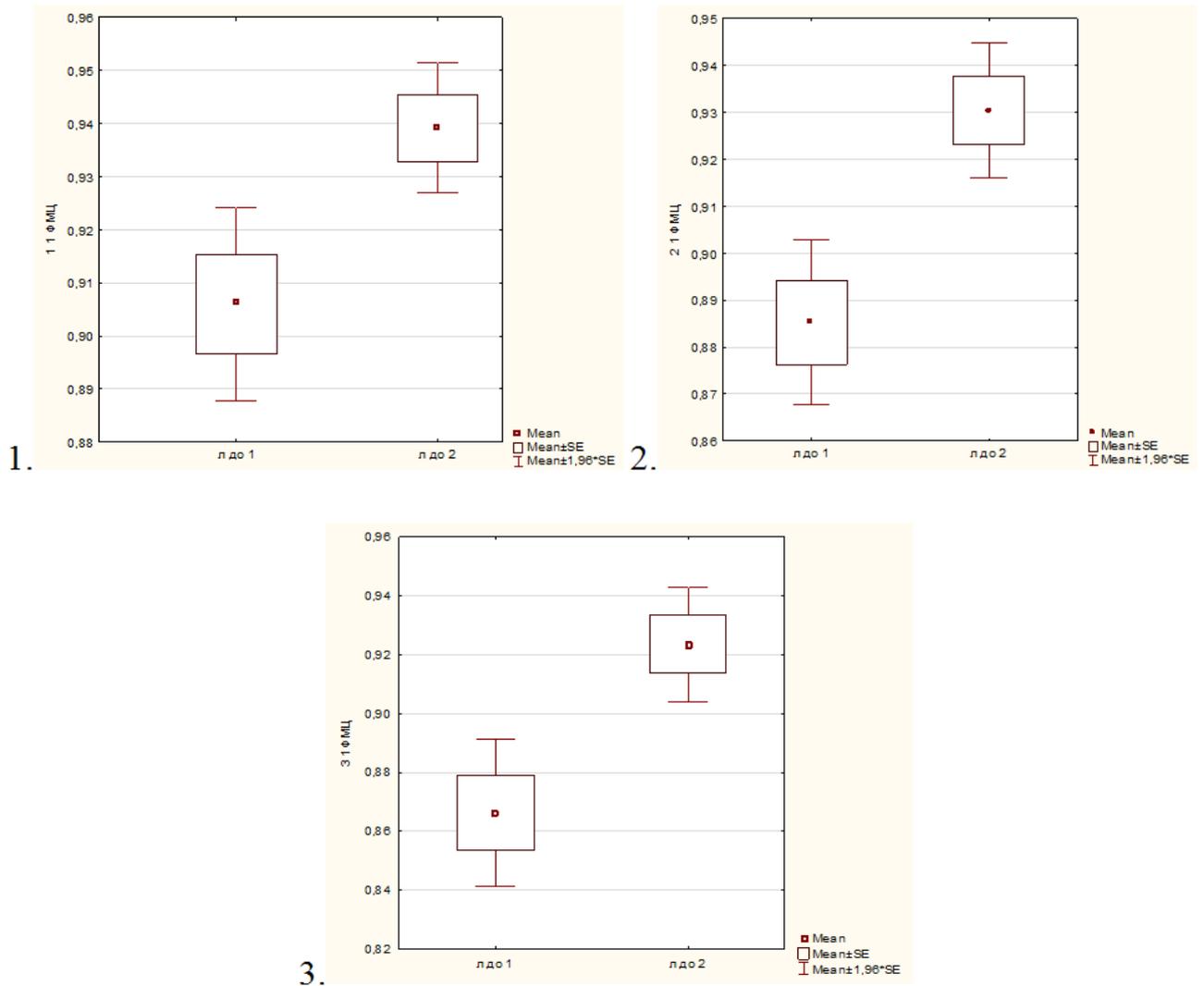


Рисунок 23 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при LSIL между 1 и 2 фазами МЦ в возрастной группе до 30 лет: 1 – 1 уровень, 2 – 2 уровень, 3 – 3 уровень

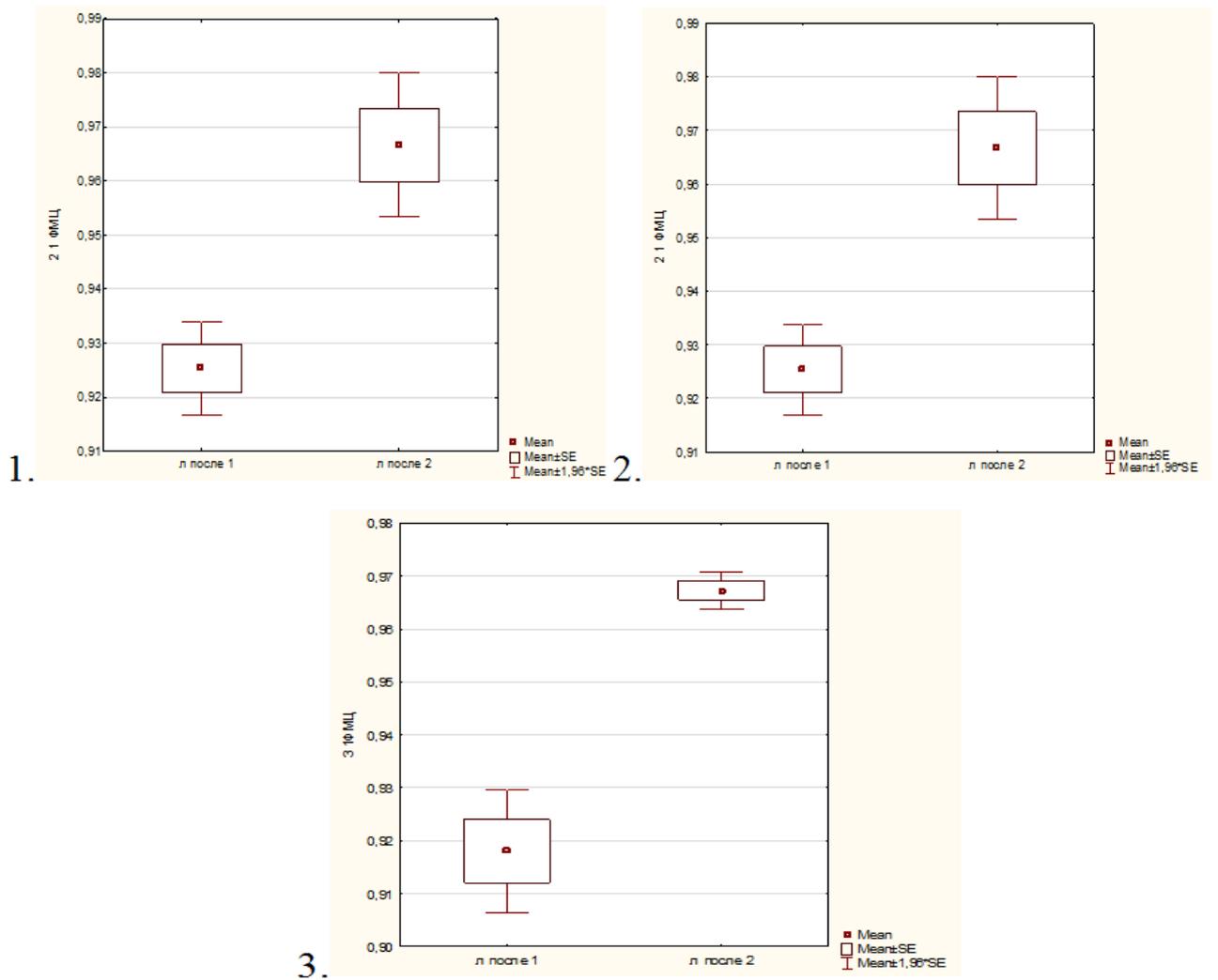


Рисунок 24 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при LSIL между 1 и 2 фазами МЦ в возрастной группе старше 30 лет: 1 – 1 уровень, 2 – 2 уровень, 3 – 3 уровень

В разные фазы МЦ и различные возрастные группы при легкой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии статистически достоверно ($p < 0,01$) различаются показатели электропроводности в области зоны трансформации (рисунок 25).

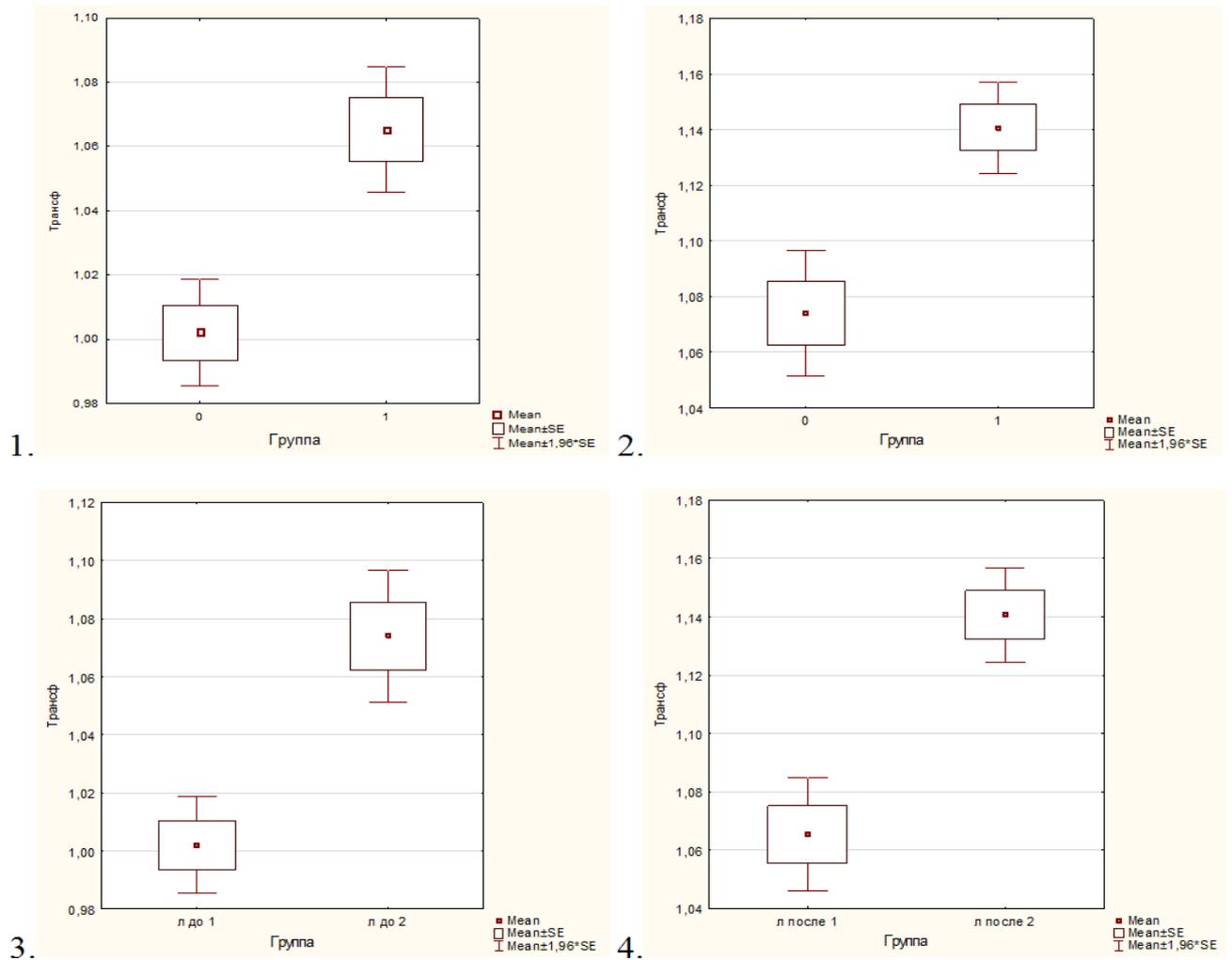


Рисунок 25 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при LSIL в ЗТ: 1, 2 – между пациентками в возрасте до (0) и после 30 лет (1) в 1 и 2 фазы МЦ; 3, 4 – между фазами МЦ в возрастных группах до и после 30 лет

Полученные показатели средней электропроводности при плоскоклеточных цервикальных интраэпителиальных поражениях легкой степени и их статистически достоверные различия в 1 и 2 фазы МЦ у пациенток в возрасте до и старше 30 лет, а также различия между возрастными группами будут использованы в комплексном сравнительном анализе показателей электропроводности шейки матки в норме и цервикальной патологии для оценки диагностических возможностей метода электроимпедансной томографии.

5.2.2. Количественная оценка электроимпедансных изображений при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях высокой степени

При проведении комплексного обследования у 15 женщин до 30 лет и 18 женщин после 30 лет (всего 33 человека), составивших четвертую клиническую группу с плоскоклеточными цервикальными интраэпителиальными поражениями высокой степени выявлено:

- Отсутствие жалоб со стороны женских половых органов;
- Наличие отягощенного гинекологического анамнеза: единичные эпизоды специфических и неспецифических цервицитов и вагинитов, ИППП, выявление ВПЧ 16 типа, 18 типа;
- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах у 22 пациенток, у 11 пациенток неспецифические изменения шейки матки (зона трансформации);
- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании;
- При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища – лейкоцитов до 10-15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки;
- Отсутствие этиологически значимой флоры при проведении бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала;
- Отсутствие ИППП на момент обследования исследования (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*);
- Положительный ВПЧ тест: ВПЧ 16 типа обнаружен в 27 случаях, ВПЧ 16 и 18 типов - в 2 случаях, ВПЧ 18 типа – в 2 случаях, в 2 случаях ВПЧ-негативные тесты (возможно, инфицированы другими онкогенными типами, на которые обследование не проводилось);

- При цитологическом исследовании: высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL);
- Наличие онкомаркера p16ink4a у 27 женщин при проведении иммуноцитохимического анализа;
- При выполнении расширенной кольпоскопии – признаки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (плотный ацето-белый эпителий, грубая мозаика и пунктация при пробе с уксусной кислотой, резкие контуры поражения, йоднегативные зоны при пробе Шиллера);
- При проведении прицельной биопсии у 24 женщин или эксцизии шейки матки у 9 женщин (с неадекватной кольпоскопией) методом радиоволновой хирургии – признаки CIN 2 и CIN 3. Пациентки без CIN и с CIN 1 в данную группу не включались.

Результаты обследования шейки матки при диагностированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях высокой степени с использованием метода электроимпедансной томографии представлены в таблицах 20 – 23.

Таблица 20 – Показатели электропроводности при HSIL для пациенток в возрастной группе до 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	15	0,9550	0,9457	0,9643	0,9400	0,9800	0,0161	0,0043
2 ур.	15	0,9464	0,9416	0,9513	0,9400	0,9600	0,0084	0,0023
3 ур.	15	0,9486	0,9368	0,9603	0,9300	0,9900	0,0203	0,0054
ЗГ	15	1,0700	1,0640	1,0759	1,0600	1,0800	0,0104	0,0028

Таблица 21 – Показатели электропроводности при HSIL для пациенток в возрастной группе до 30 лет во 2 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	15	0,9879	0,9346	1,0411	0,8900	1,0900	0,0923	0,0247
2 ур.	15	0,9800	0,9164	1,0436	0,8600	1,1000	0,1102	0,0294
3 ур.	15	0,9736	0,9035	1,0437	0,8300	1,1000	0,1214	0,0324
ЗГ	15	1,1271	1,0833	1,1709	1,0500	1,2100	0,0759	0,0203

Таблица 22 – Показатели электропроводности при HSIL для пациенток в возрастной группе после 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. знач.	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	18	1,0060	0,9712	1,0408	0,9500	1,0800	0,0629	0,0162
2 ур.	18	1,0007	0,9652	1,0362	0,9500	1,1000	0,0641	0,0165
3 ур.	18	0,9860	0,9555	1,0165	0,9300	1,1000	0,0551	0,0142
ЗТ	18	1,1140	1,0691	1,1589	1,0500	1,2100	0,0811	0,0209

Таблица 23 – Показатели электропроводности при HSIL для пациенток в возрастной группе после 30 лет во 2 фазу МЦ

	N	Ср. знач.	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	18	1,0867	1,0479	1,1255	1,0000	1,2000	0,0701	0,0181
2 ур.	18	1,0780	1,0386	1,1174	1,0000	1,2000	0,0711	0,0184
3 ур.	18	1,0893	1,0493	1,1294	1,0000	1,2000	0,0724	0,0187
ЗТ	18	1,1407	1,1349	1,1464	1,1300	1,1700	0,0103	0,0027

В случаях диагностированных цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени при сравнении показателей средней электропроводности шейки матки на разных уровнях сканирования не наблюдается статистически достоверных изменений с увеличением глубины сканирования ($p > 0,05$) у женщин всех возрастных групп в обе фазы МЦ. Прослеживается лишь общая закономерность уменьшения показателей средней электропроводности от первого к третьему уровням.

При сравнении показателей электропроводности между различными возрастными группами выявлено статистически достоверное их увеличение на всех уровнях сканирования в обе фазы МЦ у женщин старше 30 лет ($p < 0,01$). Графическое изображение статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при HSIL в 1 и 2 фазы МЦ между возрастными группами представлено на рисунках 26 и 27.

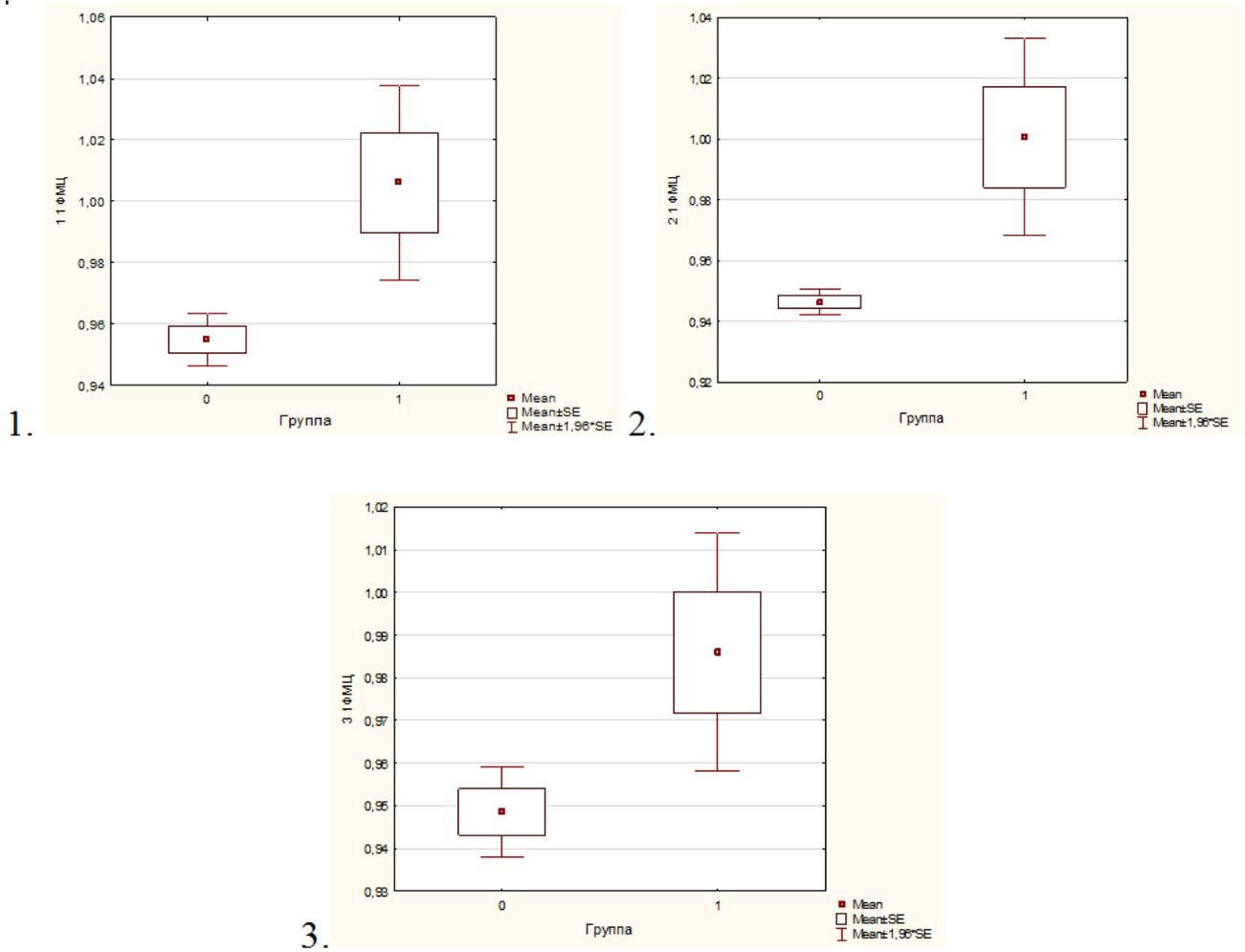
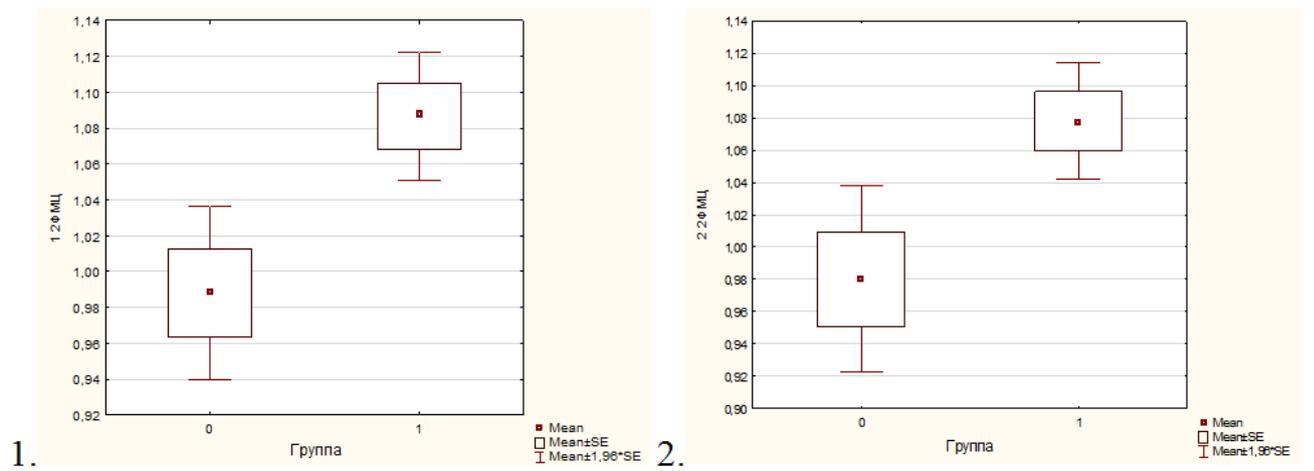


Рисунок 26 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при HSIL между пациентками в возрасте до (0) и после (1) в 1 фазу МЦ: 1 – 1 уровень, 2 – 2 уровень, 3 – 3 уровень



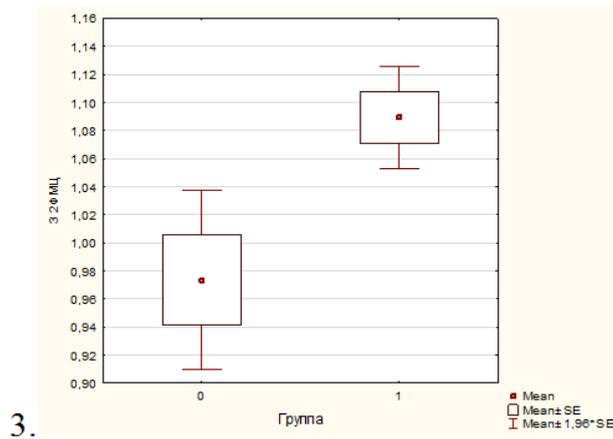
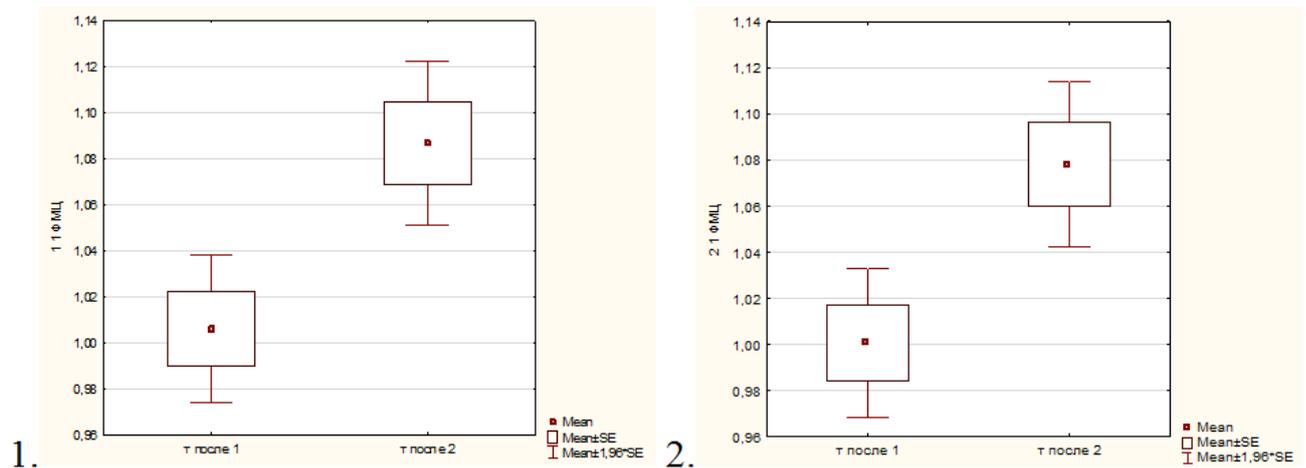


Рисунок 27 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при HSIL между пациентками в возрасте до (0) и после (1) во 2 фазу МЦ: 1 – 1 уровень, 2 – 2 уровень, 3 – 3 уровень

При сравнении показателей электропроводности между фазами МЦ, отсутствует статистически достоверная разница у женщин возрастной категории до 30 лет ($p > 0,2$, $p > 0,3$, $p > 0,5$), и прослеживается статистически достоверное увеличение показателей электропроводности у женщин во вторую фазу МЦ старше 30 лет ($p < 0,01$) на всех уровнях сканирования (рисунок 28).



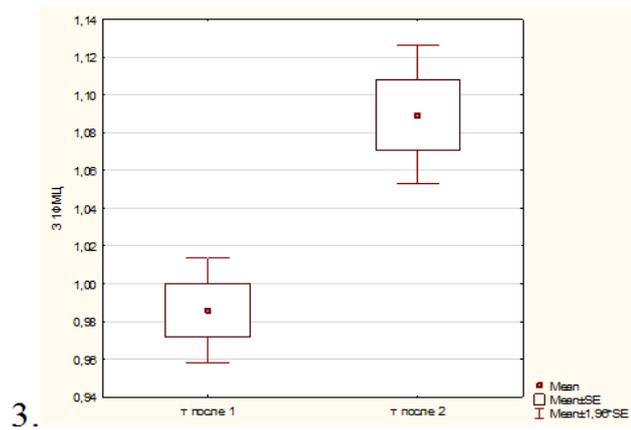


Рисунок 28 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при HSIL между фазами МЦ в возрастной группе после 30 лет: 1 – 1 уровень, 2 – 2 уровень, 3 – 3 уровень

При тяжелых плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях статистически достоверной разницы в показателях электропроводности в области ЗТ у женщин различных возрастных групп нет ($p > 0,05$ $p > 0,5$). Электропроводность в ЗТ у женщин моложе 30 лет статистически достоверно ниже в первую фазу МЦ ($p < 0,01$). Электропроводность в ЗТ у женщин старше 30 лет статистически достоверно не отличается ($p > 0,2$) в разные фазы МЦ (рисунок 29).

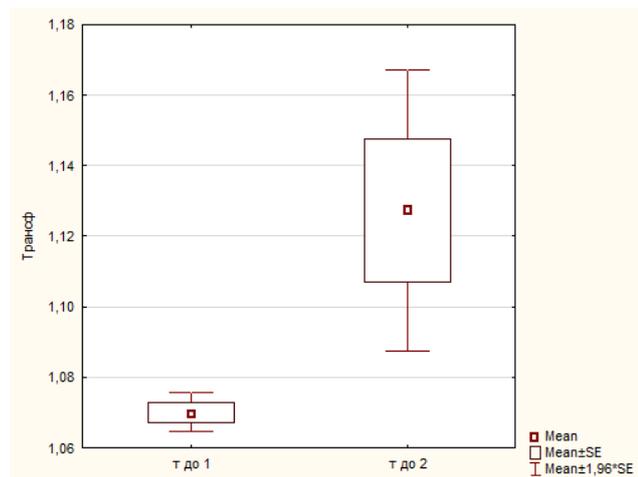


Рисунок 29 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при HSIL в ЗТ между фазами МЦ в возрастной группе до 30 лет

После проведенного гистологического исследования ткани шейки матки у женщин с диагностированными плоскоклеточными изменениями высокой

степени (HSIL), у 9 женщин из 15 в возрасте до 30 лет и у 6 женщин из 18 после 30 лет выявлена CIN 2, у 6 женщин из 15 в возрасте до 30 лет и 12 женщин после 30 лет – выявлена CIN 3. При сравнении показателей средней электропроводности в зависимости от результатов гистологического исследования (CIN 2, CIN 3) статистически достоверной разницы не выявлено. Это подтверждает важность гистологического исследования для окончательной верификации диагноза и определения тактики ведения женщин с высокой степенью плоскоклеточных интраэпителиальных поражений.

Полученные показатели средней электропроводности при плоскоклеточных цервикальных интраэпителиальных поражениях высокой степени и их статистически достоверные различия в 1 и 2 фазы МЦ у пациенток в возрасте до и старше 30 лет, а также различия между возрастными группами будут использованы в комплексном сравнительном анализе показателей электропроводности шейки матки в норме и цервикальной патологии для оценки диагностических возможностей метода электроимпедансной томографии.

5.2.3. Оценка электроимпедансных изображений при раке шейки матки

При проведении комплексного обследования у 27 женщин после 30 лет, составивших пятую клиническую группу, с раком шейки матки 0 и 1А стадий выявлено:

- Жалобы на контактные кровянистые выделения из половых путей у 5 пациенток, диспареуния у 3-х женщин, болевой синдром у 3-х женщин, сочетание нескольких жалоб у 4-х пациенток. В большинстве случаев наблюдения пациентки жалоб не предъявляли;

- Отягощенный гинекологический анамнез: персистенция ВПЧ 16 и 18 типов, ИППП, дисбиозы влагалища, неспецифические воспалительные заболевания;
- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах у 9 пациенток, у 18 пациенток визуальные признаки зоны трансформации;
- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании;
- При проведении бактериоскопического исследования отделяемого из влагалища: лейкоциты до 10-15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки;
- Отсутствие этиологически значимой флоры при проведении бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала;
- Отсутствие ИППП на момент обследования (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*);
- Положительный ВПЧ тест: ВПЧ 16 типа обнаружен в 19 случаях, ВПЧ 16 и 18 типов в 5 случаях, ВПЧ 18 типа – в 2 случаях, в 1 случае наблюдался ВПЧ-негативный результат (возможно инфицирование другими онкогенными типами, на которые пациентки не обследовались);
- При оценке цитологического исследования: плоскоклеточный рак;
- Положительный сигнал онкомаркера p16ink4a при иммуноцитохимическом анализе (у 27 женщин);
- При проведении расширенной кольпоскопии – признаки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (плотный ацето-белый эпителий, грубая мозаика и пунктация на пробе с уксусной кислотой, резкие контуры поражения, йоднегативные зоны при пробе Шиллера). В 15 случаях кольпоскопия оценена, как неадекватная – стык различных типов эпителия не визуализировался;
- При проведении прицельной биопсии или эксцизии (в 15 случаев у пациенток с неадекватной кольпоскопией) методом радиоволновой

хирургии – во всех случаях диагностирован плоскоклеточный рак шейки матки. У 11 пациенток выявлена 0 стадия (интраэпителиальная или преинвазивная карцинома) и у 16 женщин диагностирована IA стадия (микроинвазивная карцинома) с глубиной инвазии до 3 мм и шириной не более 7 мм [15, 29, 32, 192].

Результаты обследования шейки матки при диагностированном раке 0 и IA стадии с использованием метода электроимпедансной томографии представлены в таблице 24 – 27.

Таблица 24 – Показатели электропроводности шейки матки при раке 0 стадии для пациенток в возрасте старше 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	12	1,0282	1,0095	1,0469	0,9900	1,0700	0,0279	0,0084
2 ур.	12	1,0164	0,9993	1,0334	0,9800	1,0500	0,0254	0,0077
3 ур.	12	1,0155	0,9935	1,0374	0,9800	1,0700	0,0327	0,0099
ЗТ	12	1,1809	1,1561	1,2058	1,1100	1,2200	0,0370	0,0112

Таблица 25 – Показатели электропроводности шейки матки при раке 0 стадии для пациенток в возрасте старше 30 лет во 2 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	12	1,0273	1,0085	1,0461	0,9800	1,0600	0,0279	0,0084
2 ур.	12	1,0145	0,9943	1,0348	0,9600	1,0500	0,0301	0,0091
3 ур.	12	1,0127	0,9898	1,0356	0,9600	1,0600	0,0341	0,0103
ЗТ	12	1,1773	1,1549	1,1996	1,1100	1,2100	0,0332	0,0100

Таблица 26 – Показатели электропроводности шейки матки при раке IA стадии для пациенток в возрасте старше 30 лет в 1 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	15	0,7929	0,7412	0,8444	0,6500	0,9200	0,0893	0,0239
2 ур.	15	0,7200	0,6654	0,7746	0,6000	0,8300	0,0946	0,0252
3 ур.	15	0,6736	0,6149	0,7322	0,5200	0,8000	0,1016	0,0271
ЗТ	15	0,9071	0,8915	0,9227	0,8600	0,9500	0,0270	0,0072

Таблица 27 – Показатели электропроводности шейки матки при раке 1А стадии для пациенток в возрасте старше 30 лет во 2 фазу МЦ

	N	Ср. значение	ДИ (-95%)	ДИ (95%)	Мин	Макс	Станд. отклонение	Станд. Ошибка
1 ур.	15	0,7979	0,7509	0,8448	0,6500	0,9000	0,0814	0,0217
2 ур.	15	0,7286	0,6787	0,7785	0,6000	0,8300	0,0865	0,0231
3 ур.	15	0,6721	0,6137	0,7306	0,5300	0,8200	0,1012	0,0271
3Т	15	0,9121	0,8969	0,9273	0,8500	0,9600	0,0264	0,0070

В случаях диагностированного рака шейки матки 0 стадии при сравнении показателей средней электропроводности шейки матки на разных уровнях сканирования не наблюдается статистически достоверных изменений с увеличением глубины сканирования ($p > 0,05$). В случаях диагностированного рака шейки матки 1А стадии при сравнении средней электропроводности шейки матки на разных уровнях сканирования наблюдается статистически достоверное увеличение показателей на первом уровне по сравнению с третьим уровнями ($p < 0,05$, $p < 0,01$) в обе фазы МЦ. Статистически достоверной разницы в показателях электропроводности между вторым и третьим уровнями сканирования нет ($p > 0,05$) в обе фазы МЦ. Графическое изображение различия показателей средней электропроводности при раке 1А стадии на 3-х уровнях сканирования в 1 и 2 фазы МЦ представлены на рисунке 30.

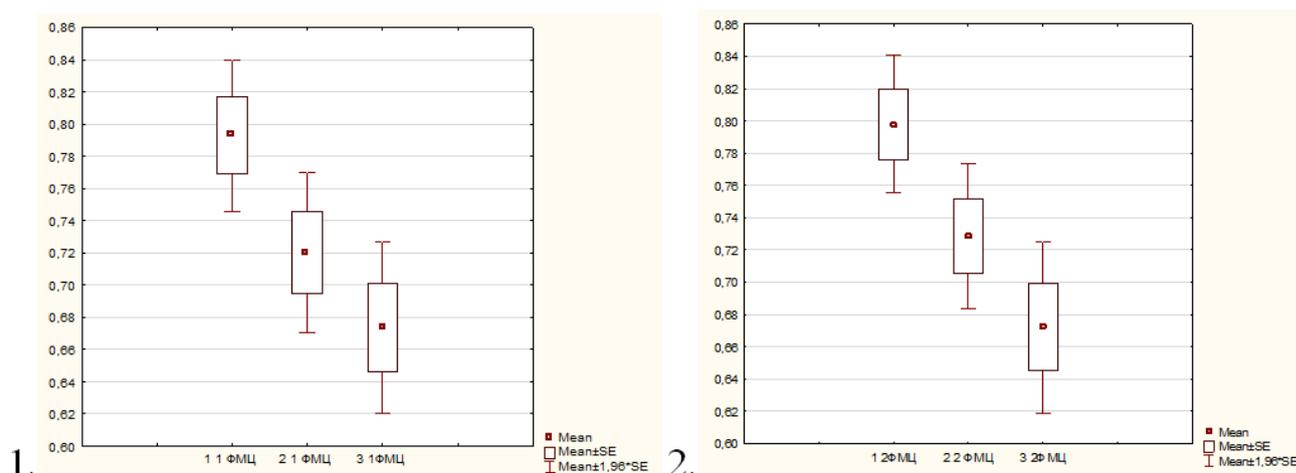


Рисунок 30 – Графическое представление различия показателей средней электропроводности при раке 1А стадии на 3-х уровнях сканирования в 1 и 2 фазы МЦ

Проведенный сравнительный анализ между показателями средней электропроводности при различных стадиях рака шейки матки выявил статистически достоверное уменьшение показателей при IA стадии по сравнению с 0 стадией в обе фазы МЦ на всех уровнях сканирования ($p < 0,01$). Графическое изображение статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при раке 0 и 1A стадии на 3-х уровнях сканирования в 1 и 2 фазы МЦ у пациенток в возрастной группе старше 30 лет представлено на рисунках 31 и 32.

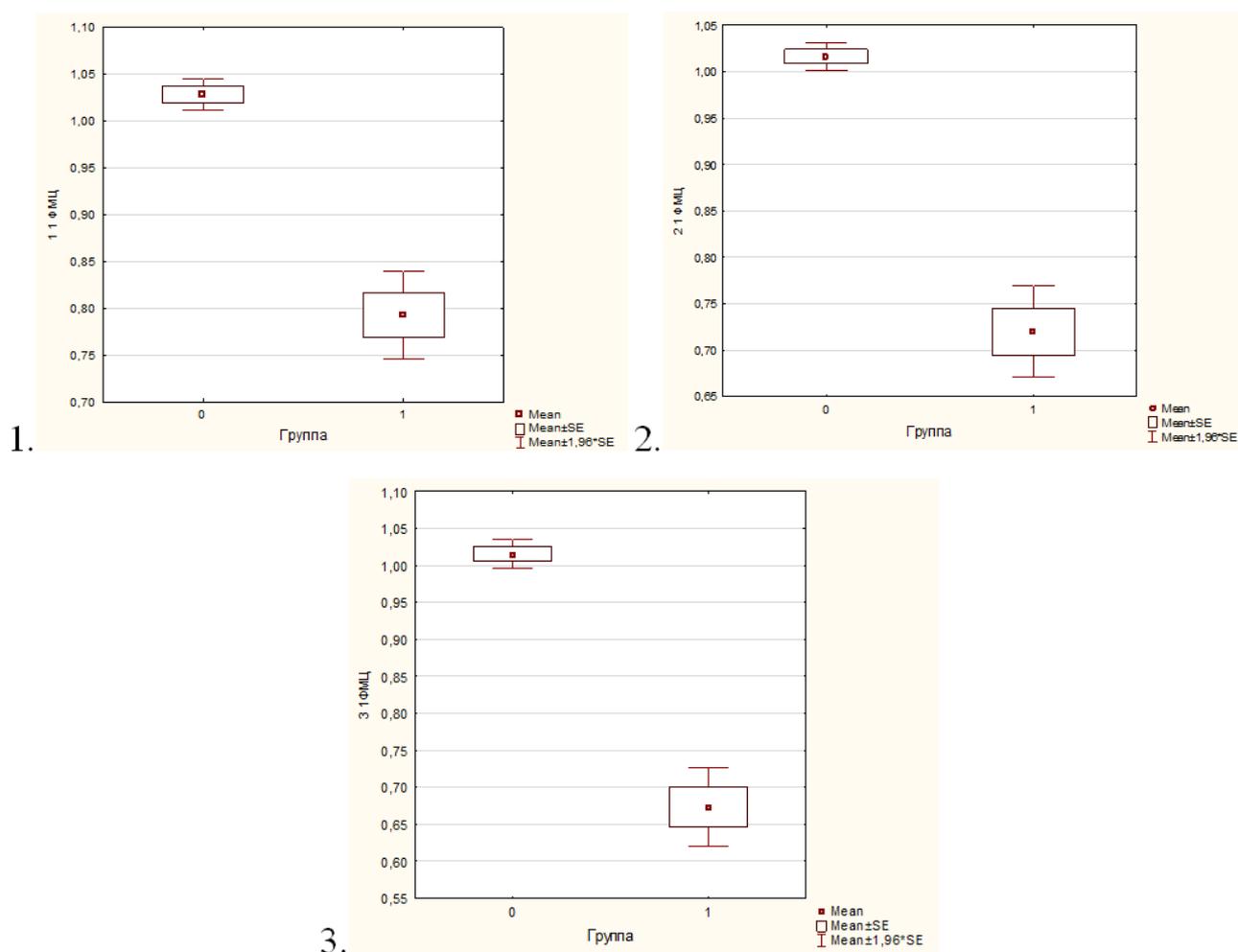


Рисунок 31 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при раке 0 и 1A стадии на 3-х уровнях сканирования в 1 фазу МЦ у пациенток после 30 лет

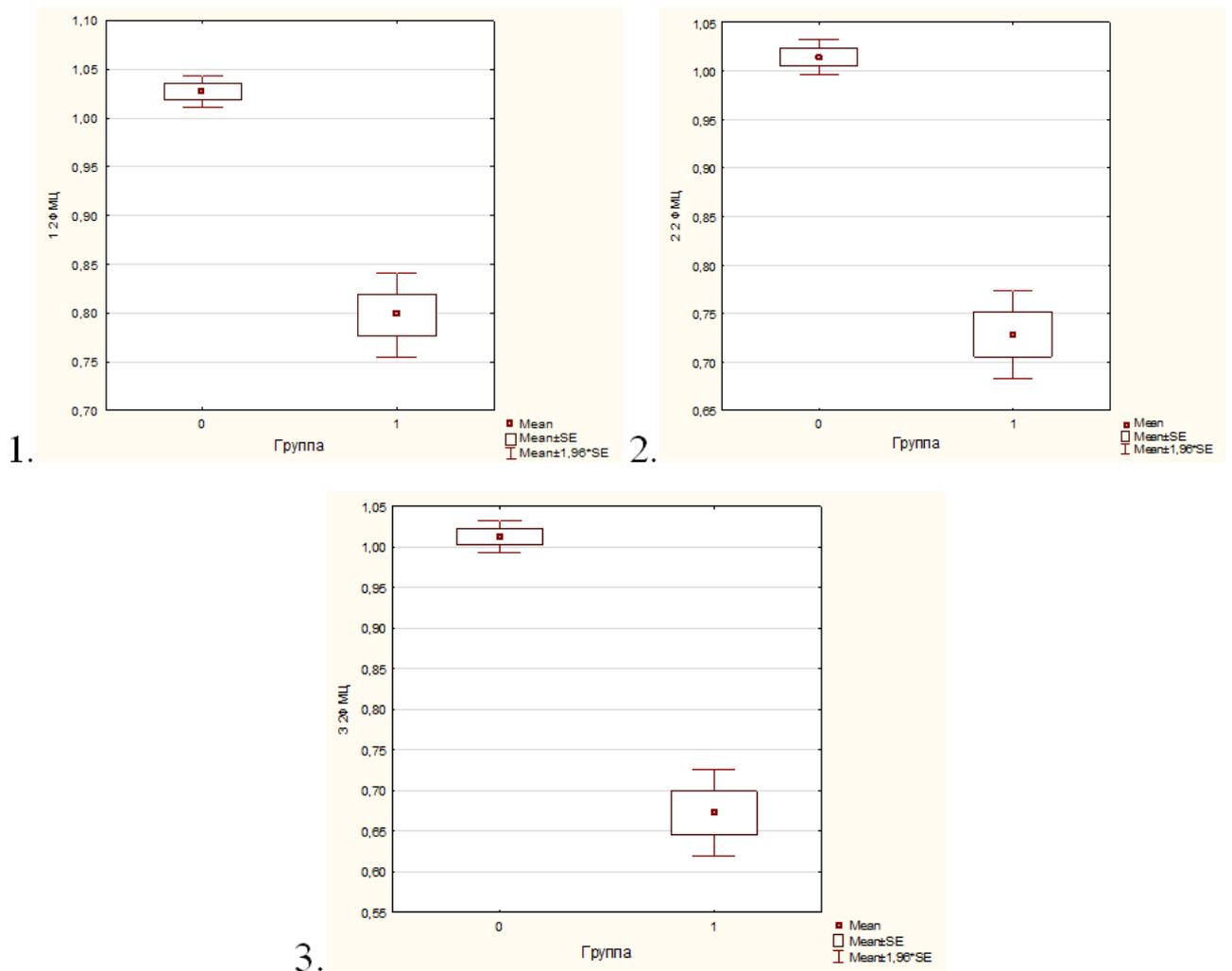


Рисунок 32 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при раке 0 и 1А стадии на 3-х уровнях сканирования во 2 фазу МЦ у пациенток после 30 лет

При сравнении показателей электропроводности при 0 стадии и 1А стадии рака шейки матки в разные фазы МЦ статистически достоверной разницы нет ($p > 0,8$, $p > 0,9$).

Показатели средней электропроводности в зоне трансформации имеют статистически достоверные различия между преинвазивным и микроинвазивном раке шейки матки ($p < 0,01$) в разные фазы МЦ. Графическое изображение статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при раке 0 и 1А стадии в обе фазы МЦ представлено рисунке 33.

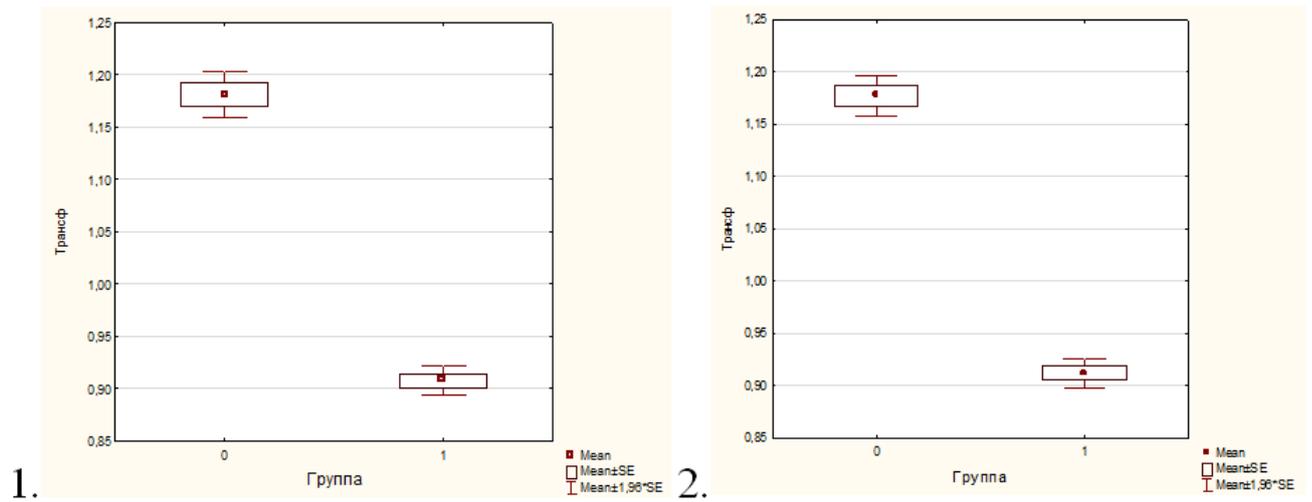


Рисунок 33 – Графическое представление статистически достоверного различия показателей средней электропроводности при раке 0 и 1А стадии в ЗТ в 1 и 2 фазу МЦ

Полученные показатели средней электропроводности при цервикальном раке 0 и 1А стадии и их статистически достоверные различия между стадиями и в 1 и 2 фазы МЦ у пациенток старше 30 лет будут использованы в комплексном сравнительном анализе показателей электропроводности шейки матки в норме и цервикальной патологии для оценки диагностических возможностей метода электроимпедансной томографии.

Таким образом, после проведенного анализа показателей средней электропроводности при различной цервикальной патологии (цервицитах, LSIL, HSIL и рака шейки матки 0 и 1А стадии) у пациенток в возрастных группах до и старше 30 лет в 1 и 2 фазы МЦ выявлены статистически достоверно значимые различия ($p < 0,05$, $p < 0,01$) в показателях электропроводности, которые стали базой для выполнения сравнительного анализа для оценки диагностической ценности этих различий.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СРЕДНИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

6.1 Сравнительный анализ показателей средней электропроводности в норме, при воспалительных заболеваниях шейки матки, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях низкой и высокой степеней тяжести и цервикальном раке

Проведение сравнительного анализа между показателями средней электропроводности в различных клинических группах и сравнение их с нормой необходимо для выявления особенностей показателей электропроводности при различных заболеваниях шейки матки, а также выявления возможных дифференциально-диагностических критериев различных вариантов цервикальной патологии (цервицитов, LSIL, HSIL и цервикального рака 0 и 1А стадий).

В таблице 28 представлены сводные данные по показателям средней электропроводности в различных клинических группах у женщин до и после 30 лет в первую фазу МЦ на 3-х уровнях сканирования.

Таблица 28 – Показатели средней электропроводности шейки матки в норме, при цервицитах, LSIL, HSIL, раке в первую фазу МЦ у женщин различных возрастных групп на 3-х уровнях сканирования

	До 30 лет n ₁ =33, n ₂ =50, n ₃ =28, n ₄ =15			После 30 лет n ₁ =30, n ₂ =22, n ₃ =18, n ₄ =18, n ₅ =11, n ₆ =16		
	1 ур.	2 ур.	3 ур.	1 ур.	2 ур.	3 ур.
Норма	0,917 ±0,05	0,869 ±0,05	0,852 ±0,07	0,945 ±0,03	0,896 ±0,02	0,857 ±0,02
Воспаление	0,813 ±0,06	0,753 ±0,07	0,724 ±0,07	0,903 ±0,05	0,857 ±0,05	0,838 ±0,02

Продолжение таблицы 28

LSIL	0,906 ±0,05	0,885 ±0,04	0,866 ±0,06	0,956 ±0,02	0,925 ±0,02	0,918 ±0,02
HSIL	0,955 ±0,02	0,946 ±0,01	0,949 ±0,02	1,006 ±0,06	1,000 ±0,06	0,986 ±0,06
Рак 0 стадии				1,028 ±0,03	1,016 ±0,03	1,015 ±0,03
Рак IA стадии				0,793 ±0,09	0,720 ±0,09	0,674 ±0,1

Сравнение полученных показателей средней электропроводности у женщин в 1 фазу МЦ выявил статистически достоверное их уменьшение при воспалительных заболеваниях по сравнению со всеми клиническими группами и у женщин до 30 лет, и у женщин после 30 лет на всех уровнях сканирования ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Статистически достоверно выше показатели электропроводности при высокой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии по сравнению с нормой, воспалительными заболеваниями и низкой степенью плоскоклеточных изменений во все возрастные периоды на всех уровнях сканирования ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Показатели электропроводности при преинвазивном раке шейки матки у женщин после 30 лет статистически достоверно выше ($p < 0,01$, $p < 0,05$), а при микроинвазивном раке статистически достоверно ниже ($p < 0,01$, $p < 0,05$) на всех уровнях сканирования показателей из группы контроля, группы воспалительных заболеваний и группы с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями низкой степени. Прослеживается четкая статистически достоверная разница между преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки в первую фазу МЦ на всех уровнях сканирования ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

В то же время, на всех уровнях сканирования нет статистически достоверной разницы между показателями электропроводности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени и преинвазивном раке шейки матки ($p > 0,05$), а так же между показателями нормы и цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени ($p > 0,05$).

Графическое изображение различия показателей средней электропроводности в различных клинических группах у женщин до и после 30 лет на 3-х уровнях сканирования в первой фазе МЦ представлено на рисунке 34.

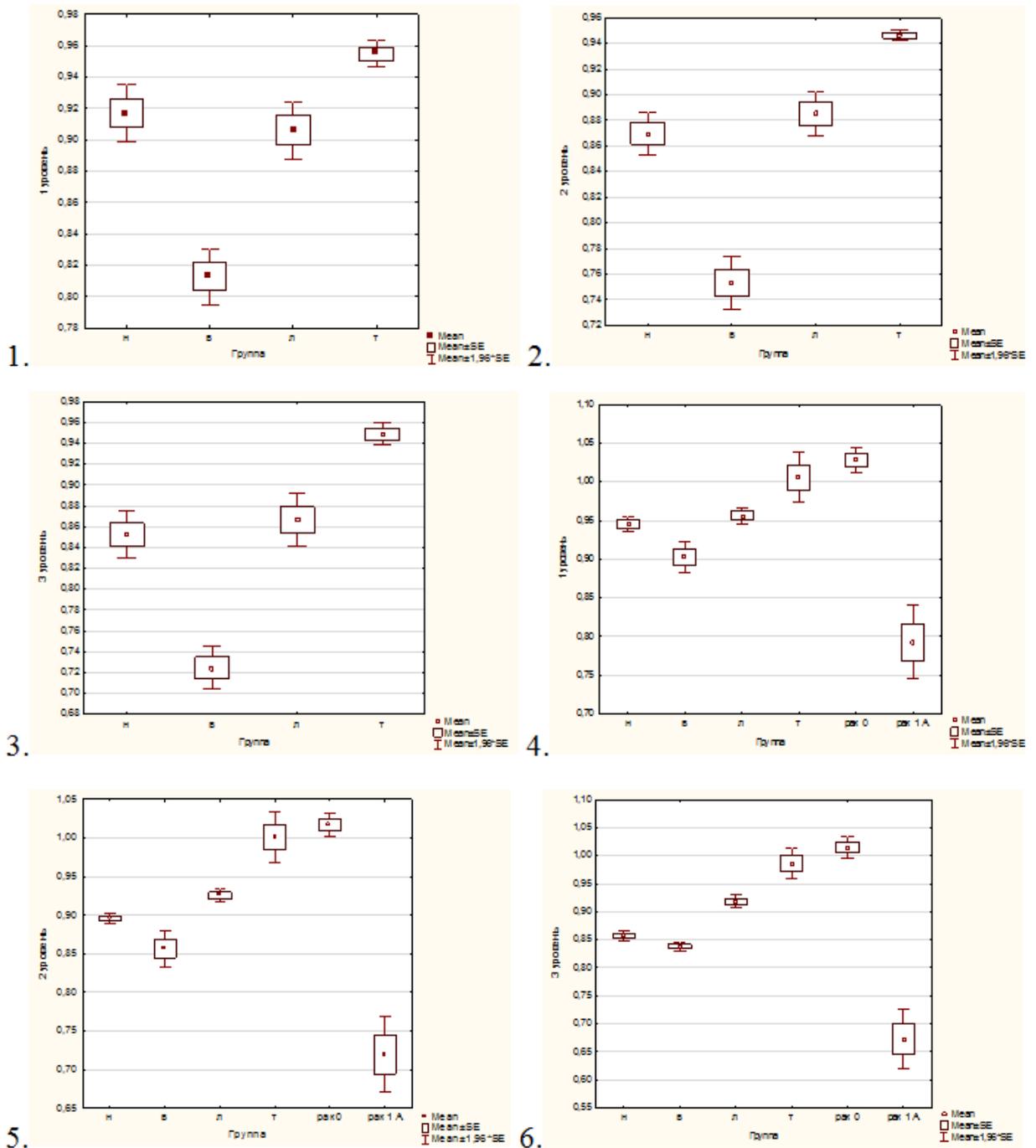


Рисунок 34 – Графическое представление различия показателей средней электропроводности в клинических группах у женщин до 30 лет (1, 2, 3) и после 30 лет (4, 5, 6) на 3-х уровнях в 1 фазу МЦ. н – подгруппа контроля, в – подгруппа цервицита, л – подгруппа LSIL, т – подгруппа HSIL, рак 0 – подгруппа cancer in situ, рак 1А – подгруппа рака шейки матки 1А стадии

В таблице 29 представлены значения показателей средней электропроводности в различных клинических группах у женщин до и после 30 лет во вторую фазу МЦ на 3-х уровнях сканирования.

Таблица 29 – Показатели средней электропроводности шейки матки в норме, при цервицитах, LSIL, HSIL, раке во вторую фазу МЦ у женщин различных возрастных групп на 3-х уровнях сканирования

		До 30 лет n ₁ =33, n ₂ =50, n ₃ =28, n ₄ =15			После 30 лет n ₁ =30, n ₂ =22, n ₃ =18, n ₄ =18, n ₅ =11, n ₆ =16		
		1 ур.	2 ур.	3 ур.	1 ур.	2 ур.	3 ур.
Норма	1	0,949 ±0,06	0,903 ±0,04	0,885 ±0,04	0,985 ±0,06	0,916 ±0,03	0,901 ±0,03
Воспаление	2	0,909 ±0,03	0,868 ±0,03	0,843 ±0,03	0,939 ±0,05	0,855 ±0,02	0,822 ±0,01
LSIL	3	0,939 ±0,03	0,930 ±0,04	0,924 ±0,05	0,980 ±0,01	0,967 ±0,03	0,967 ±0,01
HSIL	4	0,988 ±0,09	0,980 ±0,11	0,974 ±0,12	1,087 ±0,07	1,078 ±0,07	1,089 ±0,07
Рак 0 стадии	5				1,027 ±0,03	1,015 ±0,03	1,013 ±0,03
Рак IA стадии	6				0,798 ±0,08	0,729 ±0,09	0,672 ±0,1

Сравнение полученных показателей средней электропроводности у женщин во 2 фазу МЦ выявило статистически достоверное их уменьшение при воспалительных заболеваниях по сравнению со всеми клиническими группами и у женщин до 30 лет, и у женщин после 30 лет на всех уровнях сканирования ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

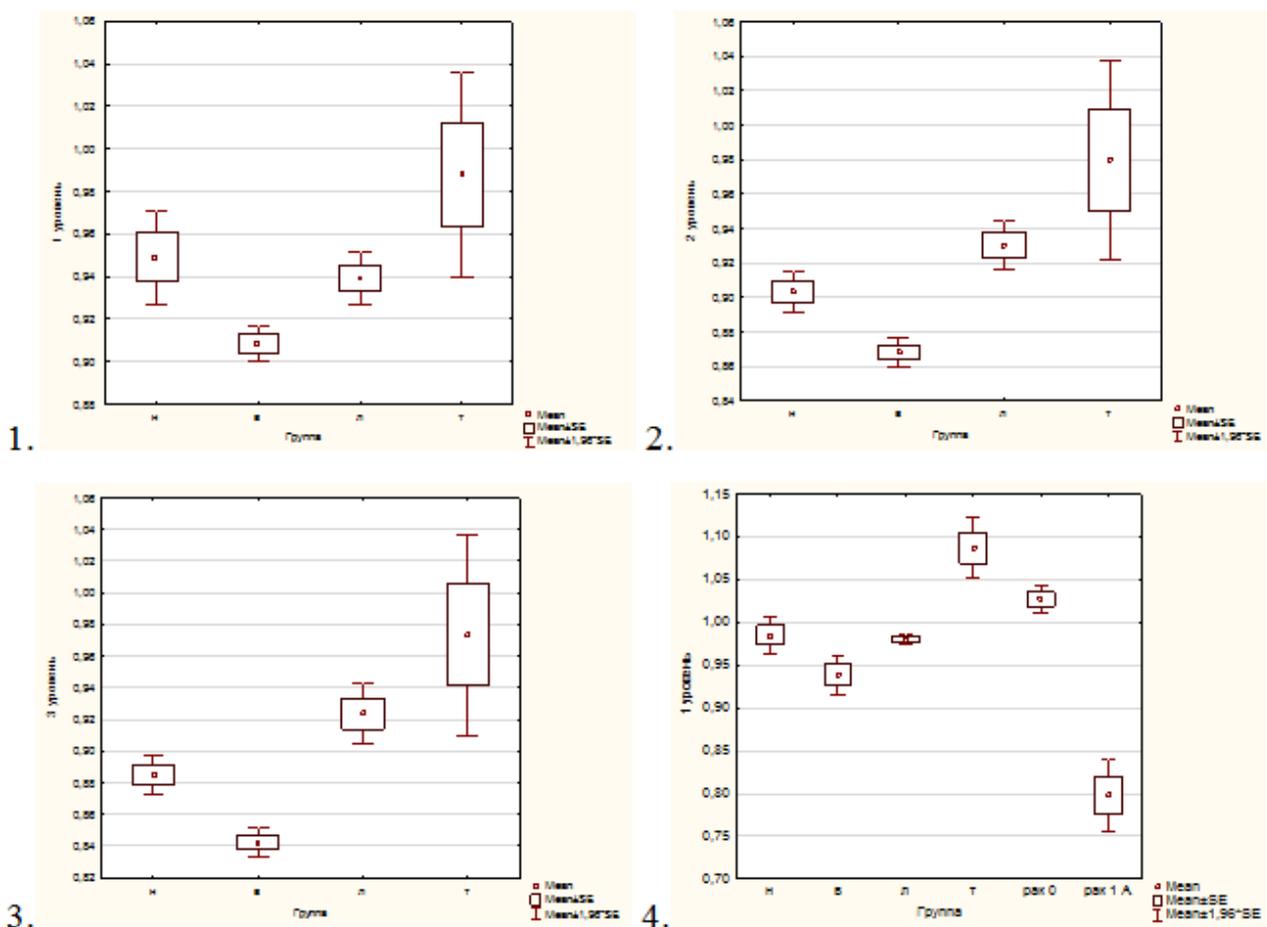
Статистически достоверно выше показатели электропроводности при высокой степени цервикальных интраэпителиальных поражений по сравнению с нормой, воспалительными заболеваниями и низкой степенью плоскоклеточных изменений во все возрастные периоды на всех уровнях сканирования ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Показатели электропроводности при преинвазивном раке шейки матки у женщин после 30 лет во вторую фазу МЦ статистически достоверно выше показателей средней электропроводности групп контроля, воспалительных заболеваний, цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени и

микроинвазивного рака и статистически достоверно ниже высокой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии на всех уровнях сканирования ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Показатели средней электропроводности при микроинвазивном раке во вторую фазу МЦ статистически достоверно ($p < 0,01$) ниже на всех уровнях сканирования показателей из всех клинических групп.

В то же время, во вторую фазу МЦ, на первом уровне сканирования нет статистически достоверной разницы между группой контроля и низкой степенью цервикальной интраэпителиальной неоплазии ($p > 0,05$), а на втором и третьем уровнях сканирования прослеживается статистически достоверное различие у женщин всех возрастных групп ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Графическое изображение различия показателей средней электропроводности в различных клинических группах у женщин до и после 30 лет на 3-х уровнях сканирования во вторую фазу МЦ представлено на рисунке 35.



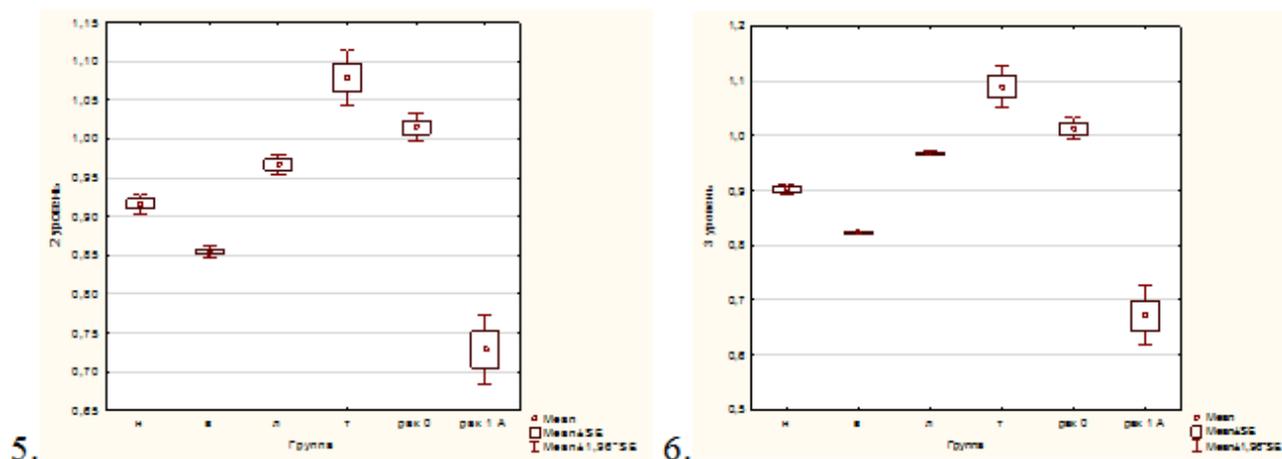


Рисунок 35 – Графическое представление различия показателей средней электропроводности в клинических группах у женщин до 30 лет (1, 2, 3) и после 30 лет (4, 5, 6) на 3-х уровнях во 2 фазу МЦ. н – подгруппа контроля, в – подгруппа цервицита, л – подгруппа LSIL, т – подгруппа HSIL, рак 0 – подгруппа cancer in situ, рак 1А – подгруппа рака шейки матки 1А стадии

В таблице 30 представлены сводные данные по показателям средней электропроводности в зоне трансформации у пациенток в возрасте до и после 30 лет в 1 и 2 фазу МЦ в норме, при воспалительных заболеваниях, цервикальных интраэпителиальных неоплазиях низкой и высокой степеней, раке 0 и 1А стадии.

Таблица 30 – Показатели средней электропроводности шейки матки в норме, при цервицитах, LSIL, HSIL, раке в первую и вторую фазы МЦ у женщин различных возрастных групп в зоне трансформации

		До 30 лет $n_1=33, n_2=50, n_3=28,$ $n_4=15$		После 30 лет $n_1=30, n_2=22, n_3=18,$ $n_4=18, n_5=11, n_6=16$	
		1 фаза МЦ	2 фаза МЦ	1 фаза МЦ	2 фаза МЦ
Норма	1	1,083±0,08	1,025±0,05	1,082±0,06	1,055±0,08
Воспаление	2	1,103±0,05	1,028±0,08	1,116±0,06	1,049±0,02
LSIL	3	1,002±0,04	1,074±0,06	1,065±0,04	1,141±0,03
HSIL	4	1,070±0,01	1,127±0,07	1,114±0,08	1,141±0,01
Рак 0 стадии	5			1,181±0,04	1,177±0,03
Рак 1А стадии	6			0,907±0,03	0,912±0,03

При сравнении показателей электропроводности, полученных из зоны трансформации у женщин до 30 лет в первую фазу МЦ, прослеживается четкое

статистически достоверное уменьшение показателей электропроводности при цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени по сравнению со всеми клиническими группами и статистически достоверное уменьшение показателей при цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени по сравнению группой цервицитов ($p < 0,01$). Статистически достоверной разницы между остальными клиническими группами нет ($p > 0,05$).

При сравнении показателей электропроводности, полученных из зоны трансформации у женщин старше 30 лет в первую фазу МЦ, прослеживается четкое статистически достоверное увеличение показателей электропроводности при преинвазивном раке и статистически достоверное уменьшение показателей электропроводности при микроинвазивном раке по сравнению со всеми клиническими группами ($p < 0,01$). Так же статистически достоверная разница прослеживается между группой цервицитов и группой цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени ($p < 0,01$). Статистически достоверной разницы между остальными клиническими группами нет ($p > 0,05$).

При сравнении показателей электропроводности, полученных из зоны трансформации у женщин во вторую фазу МЦ, прослеживается четкая статистически достоверная разница между всеми клиническими группами ($p < 0,01$), кроме группы контроля и цервицитов, где статистически достоверной разницы в показателях электропроводности нет у женщин и до 30 лет и после 30 лет ($p > 0,05$).

Графическое изображения различия показателей средней электропроводности в различных клинических группах у женщин до и после 30 лет в зоне трансформации в первую и вторую фазу МЦ представлено на рисунке 36.

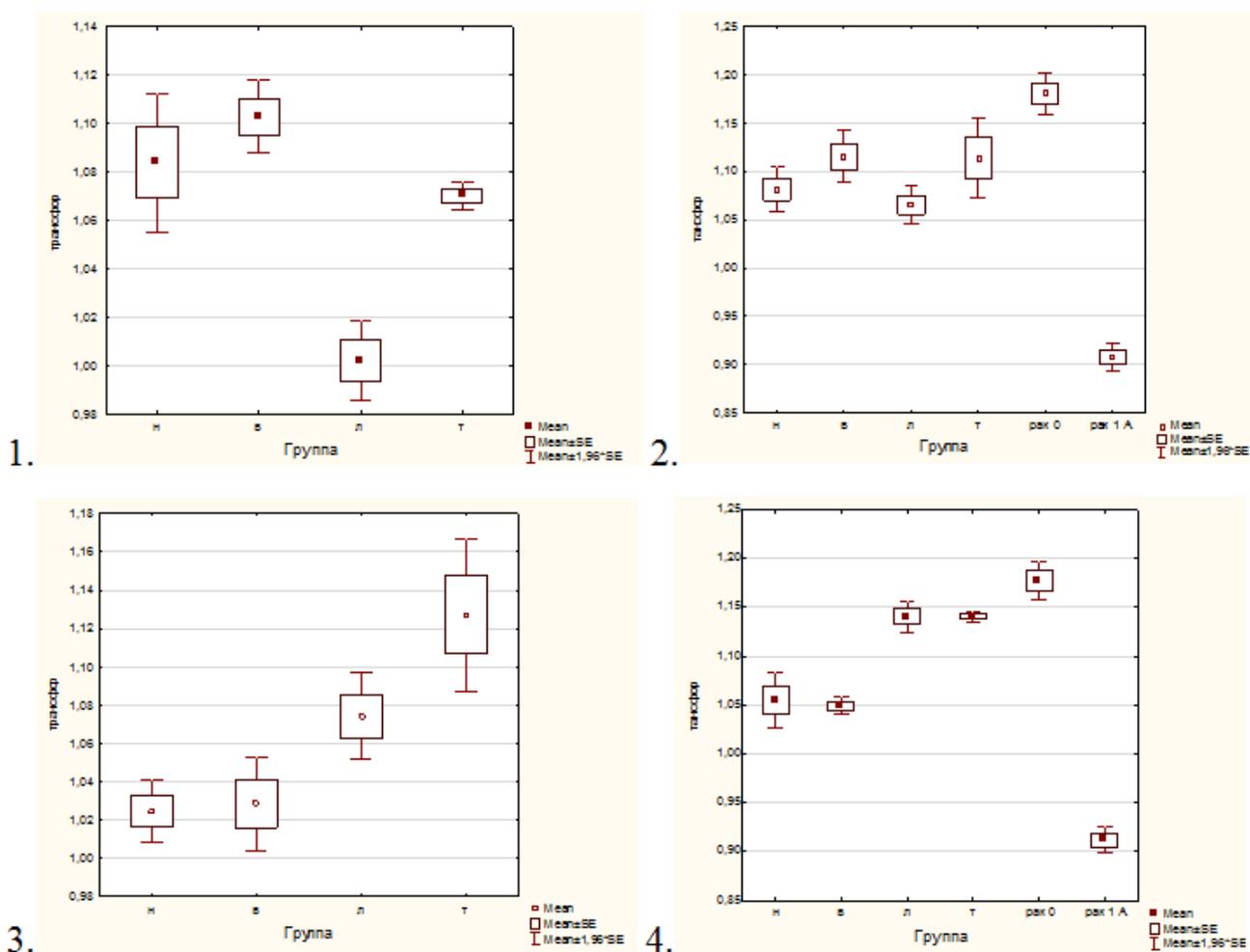


Рисунок 36 – Графическое представление различия показателей средней электропроводности в клинических группах у женщин до 30 лет (1, 2) и после 30 лет (3, 4) в зоне трансформации в 1 и 2 фазы МЦ. н – подгруппа контроля, в – подгруппа цервицита, л – подгруппа LSIL, т – подгруппа HSIL, рак 0 – подгруппа cancer in situ, рак 1А – подгруппа рака шейки матки 1А стадии

При цервицитах, выявленные нами закономерности изменения электропроводности согласовываются с патофизиологией воспалительных процессов и концепцией электрофизиологических изменений тканей при воспалении. Воспаление, как сформировавшаяся в процессе эволюции реакция организма на местное повреждение, характеризуется явлениями альтерации, расстройств микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и пролиферации, направленными на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление (или замещение) поврежденных им тканей [17, 30, 31, 39]. В свою очередь динамика электрических свойств тканей при воспалении

представляет четырехфазную схему электрофизиологических изменений [17, 31, 39]. В первой фазе, которая соответствует альтеративной стадии воспаления, наблюдается снижение импеданса и, соответственно, повышение электропроводности, обусловленные преобладанием вазодилатации. Во второй фазе электрофизиологических изменений происходит увеличение импеданса и снижение электропроводности, что связано с набуханием клеток и уменьшением межклеточных пространств. В третьей фазе значения импеданса тканей снижаются, а показатели электропроводности увеличиваются, что сопровождается стазом крови, повышением осмотического и онкотического давления тканевой жидкости, экссудацией жидкой части крови и лимфы с увеличением объема межклеточных промежутков. Подобные изменения эквивалентны увеличению площади сечения проводника тока и снижению его удельного сопротивления. Четвертая фаза электрофизиологических изменений соответствует пролиферативной стадии воспаления, а значения импеданса и электропроводности восстанавливаются до физиологической нормы [39].

Момент манифестации клинических проявлений являлся начальной точкой их регистрации (первичный осмотр). Это соответствует второй фазе воспалительного процесса, согласно концепции электрофизиологических изменений тканей при воспалении, которая сопровождается выраженной клинической симптоматикой и снижением показателей электропроводности, которое мы и зафиксировали в нашем исследовании.

Отсутствие различий в показателях средней электропроводности шейки матки при воспалительных изменениях и норме на разных уровнях сканирования вполне закономерны и объяснимы по другой причине. При цервицитах наблюдается клеточная реакция в виде появления дегенеративно изменённого эпителия, пролиферативных изменений репаративного, защитного характера, выраженная лейкоцитарная инфильтрация. При этом отсутствуют выраженные структурные изменения клеток эпителия на разном уровне, такие как увеличенная масса клеточных ядер, изменения в хромосомах и цитоплазме, нарушение соотношения ядро-цитоплазма, наличие патологических митозов, а так же

отсутствуют изменения стромального компонента шейки матки. Отсутствие выраженных изменений эпителия при цервицитах исключает изменение показателей электропроводности в сравнении с нормой на разных уровнях сканирования.

Различия в показателях электропроводности шейки матки при количественной оценке электроимпедансных изображений у женщин с диагностированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различных степеней и преинвазивном и микроинвазивном раке обусловлены структурными изменениями в клетках, возникающими при LSIL, HSIL и раке шейки матки 0 и 1A [153]. Изменение электропроводности, как показатель повреждения клеток и тканей выражает, прежде всего, изменение емкостных свойств не только поверхностных цитоплазматических, но и внутренних мембран эндоплазматической сети и клеточных органоидов, которые выполняют роль конденсаторов, а содержимое клеток – роль раствора, содержащего коллоиды и кристаллоиды [31, 39]. При пропускании постоянного тока через живые клетки и ткани сила тока не остается постоянной, а сразу же после наложения потенциала начинает непрерывно падать. При подаче разности потенциалов (U) через объект течет электрический ток силой (I), величина которой пропорциональна электропроводности (G): $I=GU$. Величина электропроводности зависит от количества свободных электрических зарядов и их подвижности. Чем больше количество зарядов и их подвижность, тем больше электропроводность. В клетке основными свободными зарядами являются ионы калия и органические анионы, а снаружи клетки, в межклеточных пространствах и тканевых жидкостях — ионы натрия и хлора. Разная степень клеточных изменений лежит в основе разной скорости прохождения электрического тока, что объясняет и различия в показателях электропроводности [17].

При CIN 1 имеется небольшая ядерная патология, которая распространяется в нижней трети толщи эпителия с максимальными изменениями в клетках базального слоя. Полярность и характер послойного расположения эпителиальных клеток не изменены, связи между клетками почти не нарушены,

дифференцировка клеток сохранена. Клетки с дискариозом единичные и расположены разрозненно, в небольших скоплениях или одномерных пластах среди нормальных клеток [35, 36, 37]. Именно поэтому, при CIN 1 показатели электропроводности статистически не отличаются от нормы в большинстве случаев наблюдений.

CIN 2 характеризуется поражением двух третей толщи эпителиального слоя на расстоянии от базальной мембраны. Размер клеток с дискариозом более вариабелен, большинство клеток расположено разрозненно, ядерно-цитоплазмное соотношение увеличено, контуры ядер неровные. Изменения ядер больше выражены в мелких клетках, ядерно-цитоплазмного соотношения – в более крупных. Способность клеток к дифференцировке нарушена в большей степени, чем при CIN 1 [35, 36, 37]. Более выраженные изменения отражают и статистически значимые изменения показателей электропроводности при CIN 2 по сравнению с другими клиническими группами. Изменения показателей электропроводности шейки матки при CIN 2 оценивались в составе HSIL, учитывая классификацию БЕТЕСДА.

CIN 3 и внутриэпителиальный рак характеризуются поражением на протяжении более чем двух третей толщи эпителиального пласта. Провести дифференциальный диагноз между CIN 3 и внутриэпителиальным раком не всегда возможно. Для неоплазии более характерно разрозненное расположение клеток с дискариозом, сходные изменения в разных клетках. Среди клеток с дискариозом преобладают незрелые парабазального типа. При внутриэпителиальном раке, как правило, обнаруживают большое число синцитиоподобных скоплений. При CIN 3 способность клеток к дифференцировке значительно нарушена, и только небольшое число клеток пораженного участка способно созреть до клеток промежуточного типа. При внутриэпителиальном раке практически весь пораженный пласт состоит из незрелых клеток с атипией, однако целостность базальной мембраны сохраняется [35, 36, 37]. Отсутствие четких морфологических критериев между CIN 3 и внутриэпителиальным раком находят отражение и в отсутствии разницы между

показателями электропроводности в этих клинических группах.

Таким образом, статистически достоверные различия ($p < 0,01$, $p < 0,05$) в показателях электропроводности на разных уровнях сканирования и зоне трансформации у пациенток в возрасте до и после 30 лет в 1 и 2 фазу МЦ в норме и цервикальной патологии (цервицит, LSIL HSIL и рак шейки матки 0 и 1A стадии) позволило сделать нам предположение о их возможной диагностической значимости для конкретных нозологических форм.

Однако, одновременная оценка 4-х средних значений показателей электропроводности, полученных на этапе измерения, создают проблемы на этапе оценки томограмм в структуре гинекологического приема, по причине необходимости одновременного учета большого количества значений вариаций. Именно по этой причине, мы решили оценить диагностическую значимость средних значений показателей электропроводности на каждом уровне сканирования и отдельно для зоны трансформации с целью выявления наиболее информативного уровня сканирования и характерных для него значений показателей электропроводности.

Была выполнена последовательная оценка диагностической значимости показателей средней электропроводности на 1, 2, 3 уровнях сканирования и зоне трансформации при различной цервикальной патологии (цервицитах, LSIL, HSIL и цервикальных раках 0 и 1A стадий) у пациенток в возрасте до и старше 30 лет в разные фазы МЦ при помощи процедуры ROC-анализа. Для оценки возможностей диагностики, полученных нами показателей средней электропроводности, после построения ROC-кривых выполнено сравнение их площадей (AUC) с экспертной шкалой значений AUC. Интервал 0,9-1,0 – соответствует отличному качеству; 0,8-0,9 – очень хорошему; 0,7-0,8 – хорошему; 0,6-0,7 среднему; 0,5-0,6 – неудовлетворительному. По результатам исследования было построено 64 ROC-кривых. Некоторые показатели электропроводности шейки матки имели хорошее значение площади под ROC-кривой, но при этом уровень значимости для этих признаков был больше 5%. Другие обладали

низкими операционными характеристиками, которые не отвечали требованиям для диагностических тестов.

6.2. Оценка возможностей моделей логистической регрессии с использованием интегрального показателя в определении нормы и цервикальной патологии

С целью повышения диагностической мощности, в отношении выявления цервикальной патологии (цервицита, LSIL, HSIL и рака шейки матки 0 и 1А стадий), выполнено объединение показателей электропроводности, полученных на 3-х уровнях сканирования и в зоне трансформации с вычислением интегрального показателя при помощи метода логистической регрессии. Данное объединение является эффективным, так как предикторы взаимосвязаны между собой и влияние одного предиктора усиливается другим, что повышает совокупную диагностическую ценность.

Логистическая регрессия, как один из методов многомерной статистики, позволила оценить возможность электроимпедансной томографии в диагностики цервикальной патологии. В основе подсчетов, которые использует программа для вычисления логистической регрессии лежит следующее уравнение:

$$\mathbf{LOG} = \mathbf{const} + \mathbf{k}_1 * \mathbf{x}_1 + \mathbf{k}_2 * \mathbf{x}_2 + \dots + \mathbf{k}_n * \mathbf{x}_n$$

Где:

LOG – вычисленный показатель решаемого регрессионного уравнения;

K – вычисленный коэффициент уравнения регрессии;

X – точное значение параметра учитываемого признака.

Для оценки качества модели логистической регрессии (интегрального показателя) для каждого из патологических состояний с учетом возраста и фазы МЦ, созданы одиночные аналитические шкалы диагностических значений и построены ROC-кривые, определена чувствительность, специфичность и площадь

под кривой. Графики, уровень статистической достоверности которых превышал 5%, были исключены. Графическое изображение диагностической значимости регрессионных моделей для LSIL, HSIL в возрастной группе до 30 лет в обе фазы МЦ представлены на рисунке 37.

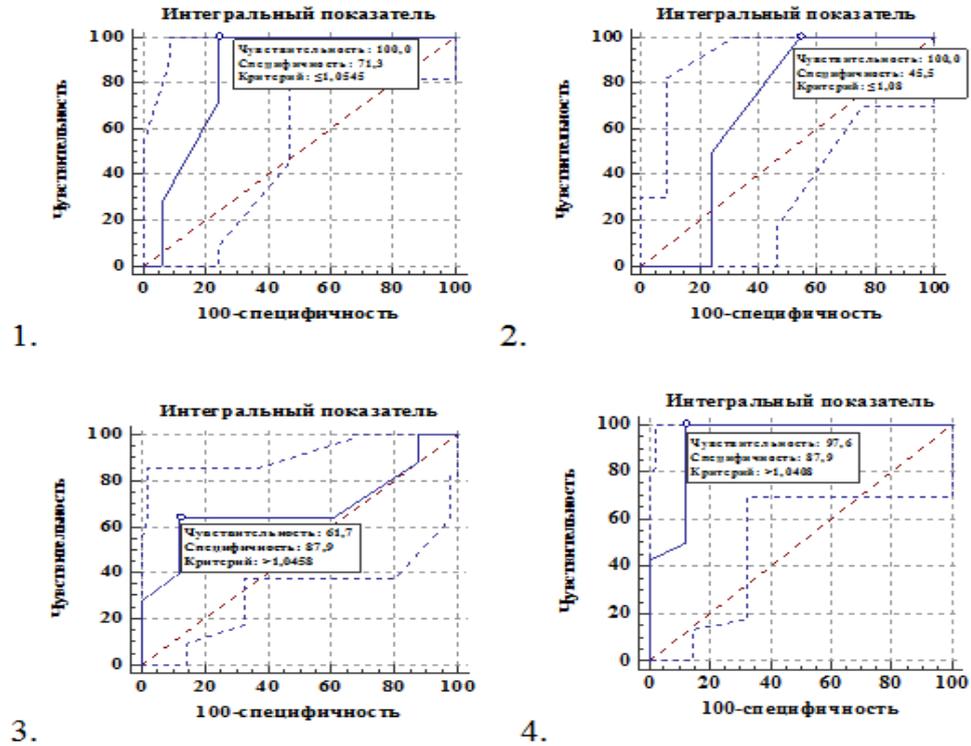


Рисунок 37 – ROC-кривые на основании интегрального показателя у пациенток в возрасте до 30 лет в 1 и 2 фазу МЦ: 1 – для диагностики LSIL в 1 фазу; 2 – для диагностики HSIL в 1 фазу; 3 – для диагностики LSIL во 2 фазу; 4 – для диагностики HSIL во 2 фазу

В таблице 31 представлен уровень диагностической значимости регрессионных моделей для LSIL и HSIL в возрастной группе до 30 лет в 1 и 2 фазы МЦ.

Таблица 31 – Диагностическая значимость регрессионной модели (интегрального показателя) в 1 и 2 фазу МЦ у пациенток в возрасте до 30 лет

	LSIL 1 ф МЦ	HSIL 1 ф МЦ	LSIL 2 ф МЦ	HSIL 2 ф МЦ
Показатель регрессионных моделей	ИП	ИП	ИП	ИП
AUC	0,848	0,682	0,680	0,935
AC	$\leq 1,05$	$\leq 1,08$	$> 1,04$	$> 1,04$
Se	100,00	100,00	64,00	100,00
95% CI	86,3 - 100,0	76,8 - 100,0	42,5 - 82,0	76,8 - 100,0
Sp	75,76	45,45	87,88	87,88
95% CI	57,7 - 88,9	28,1 - 63,6	71,8 - 96,6	71,8 - 96,6

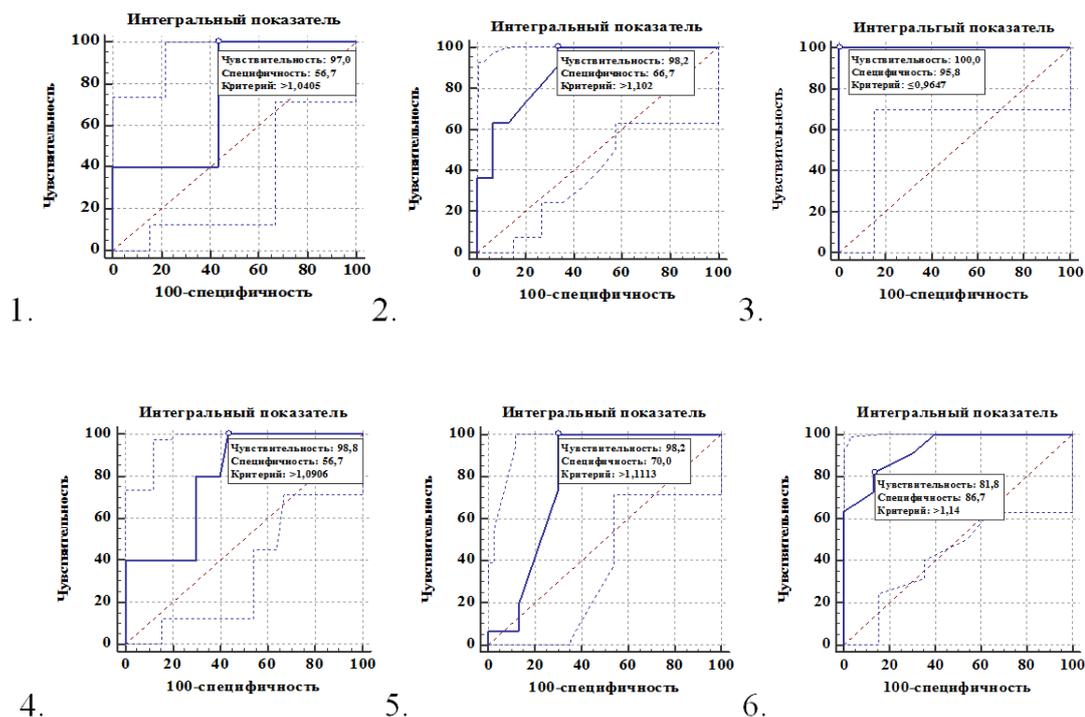
Продолжение таблицы 31

LR+	4,12	1,83	5,28	8,25
LR-	0,00	0,00	0,41	0,00
PV+	75,8	43,7	80,0	41,2
PV-	100,0	100,0	76,3	100,0
Индекс Юдена J	0,7576	0,4545	0,5188	0,8788
p	<0,0001	0,0137	0,0220	<0,0001

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; p – статистическая достоверность модели

Наибольшая диагностическая ценность отмечена у модели, созданной для выявления HSIL во 2 фазу МЦ и для LSIL в 1 фазу МЦ. С точки зрения практической значимости для нас более важным является диагностика HSIL во 2 фазу МЦ, потому что данное патологическое состояние требует активной тактики ведения пациентки, даже несмотря на молодой возраст, по причине высокого процента прогрессии и низкой вероятности спонтанной регрессии.

Графическое изображение диагностической значимости регрессионных моделей для LSIL, HSIL, цервикального рака 0 и 1А стадии в возрастной группе после 30 лет в разные фазы МЦ представлены на рисунке 38.





7.

Рисунок 38 – ROC-кривые на основании интегрального показателя у пациенток в возрасте старше 30 лет в 1 и 2 фазу МЦ: 1 – для диагностики HSIL в 1 фазу; 2 – для диагностики рака 0 стадии в 1 фазу; 3 – для диагностики рака 1A стадии в 1 фазу; 4 – для диагностики LSIL во 2 фазу; 5 – для диагностики HSIL во 2 фазу; 6 – для диагностики рака 0 стадии во 2 фазу; 7 – для диагностики рака 1A стадии во 2 фазу

В таблице 32 представлен уровень диагностической значимости регрессионных моделей для LSIL, HSIL, цервикального рака 0 и 1A стадии в возрастной группе после 30 лет в обе фазы МЦ.

Таблица 32 – Диагностическая значимость регрессионной модели (интегрального показателя) в 1 и 2 фазу МЦ у пациенток в возрасте старше 30 лет

	HSIL 1 ф МЦ	P 0 ст 1 ф МЦ	P 1A ст 1 ф МЦ	LSIL 2 ф МЦ	HSIL 2 ф МЦ	P 0 ст 2 ф МЦ	P 1A ст 2 ф
ПРМ	ИП	ИП	ИП	ИП	ИП	ИП	ИП
AUC	0,740	0,888	1,000	0,797	0,787	0,930	0,993
AC	>1,04	>1,1	≤0,95	>1,09	>1,11	>1,14	≤0,95
Se	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	81,82	92,86
95% CI	78,2 - 100,0	71,5 - 100,0	76,8 - 100,0	78,2 - 100,0	78,2 - 100,0	48,2 - 97,7	66,1 - 99,8
Sp	56,67	66,67	100,00	56,67	70,00	86,67	100,00
95% CI	37,4 - 74,5	47,2 - 82,7	88,4 - 100,0	37,4 - 74,5	50,6 - 85,3	69,3 - 96,2	88,4 - 100,0
LR+	2,31	3,00	-	2,31	3,33	6,14	-
LR-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21	0,071
PV+	53,6	52,4	100,0	53,6	62,5	69,2	100,0
PV-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	92,9	96,8
Индекс Юдена	0,5667	0,6667	1,000	0,5667	0,7000	0,6848	0,9286
p	0,0024	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; p – статистическая достоверность модели; ПРМ – показатель регрессивной модели

Наибольшая диагностическая ценность отмечена у модели, созданной для выявления рака 0 и 1A стадии в обе фазы МЦ. Для HSIL модель также показала

высокую диагностическую ценность с меньшими оперативными характеристиками, возможно, это связано с тем, что в эту группу вошли, как пациентки с CIN 2, так и с CIN 3, отличающиеся по степени клеточной атипии и разными процентами регрессии и прогрессии, но в то же время, относящиеся к группе облигатных предраков, особенно, в возрастной группе после 30 лет, когда процент спонтанной регрессии минимален, а показатель прогрессии с неблагоприятным исходом высок, что требует проведения инвазивной диагностики и проведения хирургических вмешательств с лечебной целью.

Таким образом, демонстрируя высокие показатели чувствительности (81-100%) для выявления HSIL и цервикальных раков 0 и 1A стадии метод электроимпедансной томографии может применяться в массовых исследованиях лиц, считающими себя здоровыми, с целью объективной оценки состояния их здоровья и выявления цервикальных предраков (HSIL), а также ранних степеней рака на этапе первичного визита.

При сравнительной оценке значения показателей средней электропроводности шейки матки при воспалении статистически достоверно ($p < 0,01$, $p < 0,05$) отличались как от нормы, так и от плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой и тяжелой степеней, а также цервикальных раков не зависимо от возрастной принадлежности и фазы менструального цикла. Гарантия качественного цервикального скрининга, который связан с цитологическим исследованием мазка с влажной порции шейки матки, является отсутствие воспаления на момент забора материала, что на практике трудно осуществимо. В нашей стране организованный скрининг отсутствует, и пациентки обращаются к гинекологу только при наличии жалоб, которые чаще всего характеризуются появлением белей, являющиеся признаком воспаления. Кольпит и цервицит является противопоказанием для проведения цитологического исследования, согласно рекомендациям, и может выполняться не ранее 2-х месяцев после санации, что является проблемой, так как за этот временной промежуток пациентки могут выпадать из поля зрения гинеколога по различным причинам, что может стать причиной несвоевременной диагностики

тяжелых цервикальных поражений. Именно поэтому, мы решили оценить диагностическую ценность метода электроимпедансной томографии в выявлении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений разной степени тяжести и цервикальных раков 0 и 1А стадии при наличии воспалительной реакции на момент визита к врачу.

Для оценки качества модели логистической регрессии (интегрального показателя) для каждого из патологических состояний с учетом возраста и фазы МЦ, были созданы одиночные аналитические шкалы диагностических значений и построены ROC-кривые, определена чувствительность, специфичность и площадь под кривой. Графики, уровень статистической достоверности которых превышал 5%, были исключены.

Графическое изображение диагностической значимости регрессионных моделей для LSIL, HSIL в возрастной группе до 30 лет в 1 и 2 фазы МЦ при наличии воспаления представлены на рисунке 39.

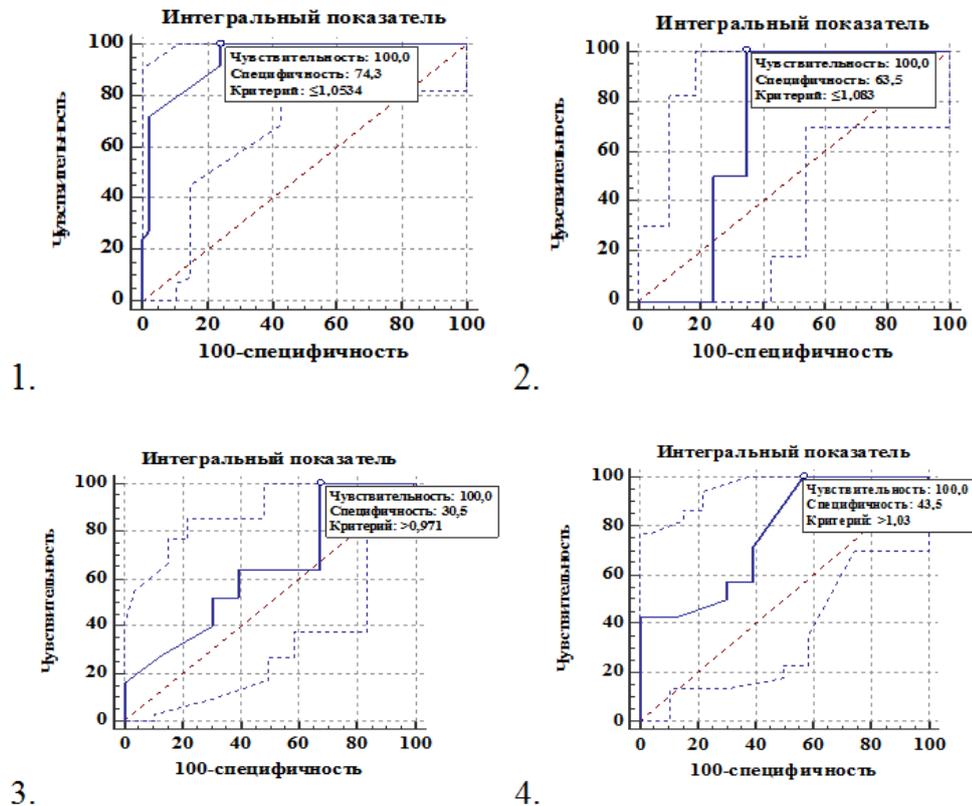


Рисунок 39 – ROC-кривые на основании интегрального показателя у пациенток в возрасте до 30 лет в 1 и 2 фазу МЦ при воспалении: 1 – для диагностики LSIL в 1 фазу; 2 – для диагностики HSIL в 1 фазу; 3 – для диагностики LSIL во 2 фазу; 4 – для диагностики HSIL во 2 фазу

В таблице 33 представлен уровень диагностической значимости регрессионных моделей для LSIL и HSIL в возрастной группе до 30 лет в обе фазы МЦ при наличии воспаления.

Таблица 33 – Диагностическая значимость регрессионной модели (интегрального показателя) в 1 и 2 фазу МЦ у пациенток в возрасте до 30 лет при воспалении

	LSIL 1 ф МЦ	HSIL 1 ф МЦ	LSIL 2 ф МЦ	HSIL 2 ф МЦ
Показатель регрессионных моделей	ИП	ИП	ИП	ИП
AUC	0,945	0,707	0,640	0,770
AC	≤1,05	≤1,08	>0,99	>1,03
Se	100,00	100,00	100,00	100,00
95% CI	86,3 - 100,0	76,8 - 100,0	86,3 - 100,0	76,8 - 100,0
Sp	76,09	65,22	32,61	43,48
95% CI	61,2 - 87,4	49,8 - 78,6	19,5 - 48,0	28,9 - 58,9
LR+	4,18	2,87	1,48	1,77
LR-	0,00	0,00	0,00	0,00
PV+	69,4	46,7	44,6	35,0
PV-	100,0	100,0	100,0	100,0
Индекс Юдена J	0,7609	0,6522	0,3261	0,4348
p	<0,0001	0,0015	0,0417	0,0001

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; p – статистическая достоверность модели; ПРМ – показатель регрессивной модели

Наибольшая диагностическая ценность отмечена у модели, созданной для выявления LSIL в 1 фазу МЦ на фоне воспаления и для HSIL как в 1 фазу, так и во 2 фазу МЦ. Предложенная модель имеет большую клиническую значимость, так как в условиях наличия воспалительного компонента метод электроимпедансной томографии позволяет дифференцировать LSIL и HSIL, что необходимо для формирования диагностическо-лечебного алгоритма с учетом тяжести цервикального поражения, что особенно важно в возрастной группе до 30 лет.

Графическое изображение диагностической значимости регрессионных моделей для LSIL, HSIL, цервикального рака 0 и 1А стадии в возрастной группе после 30 лет в обе фазы МЦ при цервиците представлены на рисунке 40.

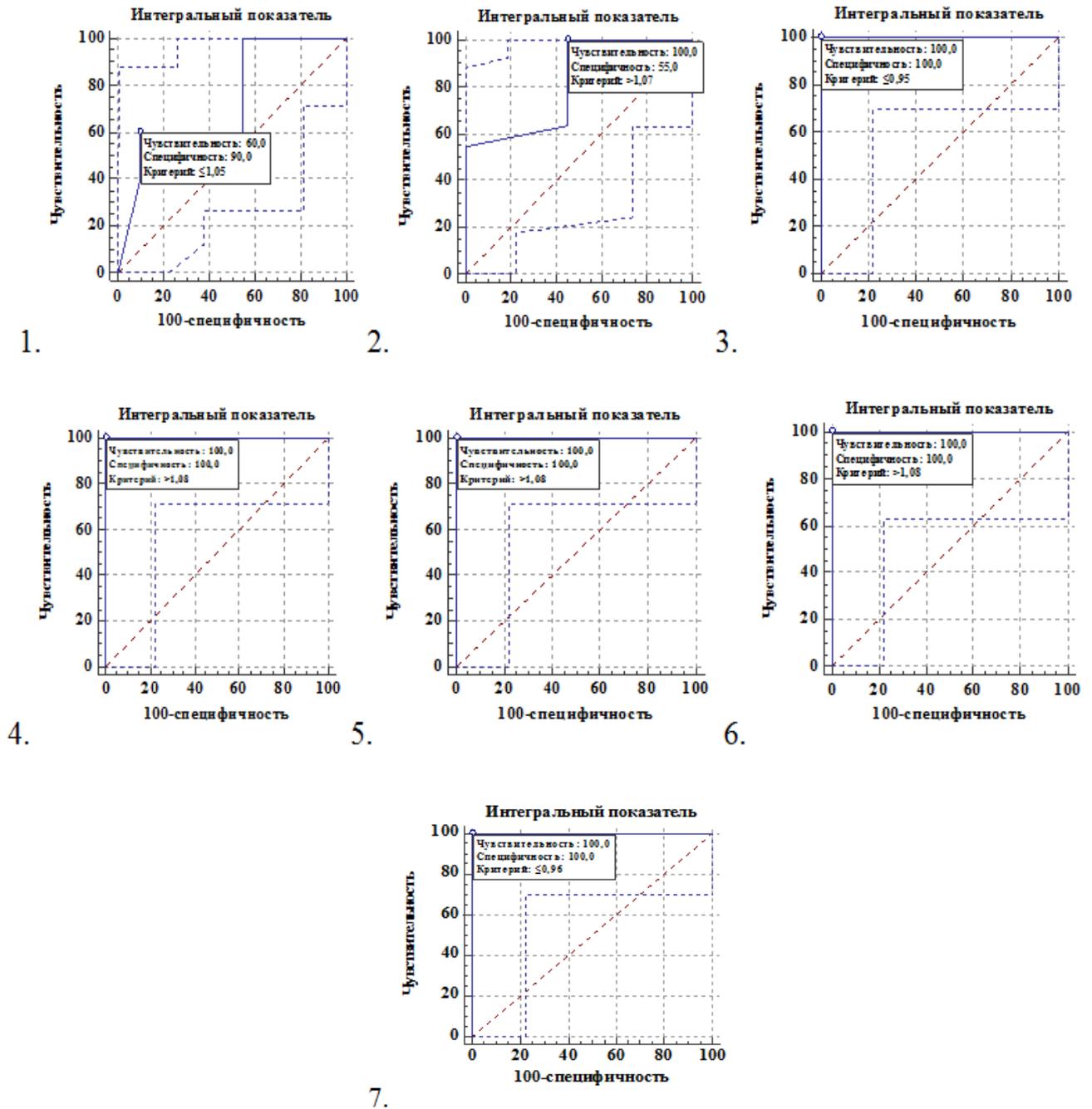


Рисунок 40 – ROC-кривые на основании интегрального показателя у пациенток в возрасте старше 30 лет в 1 и 2 фазу МЦ при воспалении: 1 – для диагностики LSIL в 1 фазу; 2 – для диагностики рака 0 стадии в 1 фазу; 3 – для диагностики рака 1A стадии в 1 фазу; 4 – для диагностики LSIL во 2 фазу; 5 – для диагностики HSIL во 2 фазу; 6 – для диагностики рака 0 стадии во 2 фазу; 7 – для диагностики рака 1A стадии во 2 фазу

В таблице 34 представлен уровень диагностической значимости регрессионных моделей для LSIL и HSIL в возрастной группе старше 30 лет в разные фазы МЦ при наличии воспаления.

Таблица 34 – Диагностическая значимость регрессионной модели (интегрального показателя) в 1 и 2 фазу МЦ у пациенток в возрасте старше 30 лет при воспалении

	LSIL 1 ф МЦ	Р 0 ст 1 ф МЦ	Р 1А ст 1 ф МЦ	LSIL 2 ф МЦ	HSIL 2 ф МЦ	Р 0 ст 2 ф МЦ	Р 1А ст 2 ф
ПРМ	ИП	ИП	ИП	ИП	ИП	ИП	ИП
AUC	0,740	0,816	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
AC	≤1,05	>1,07	≤0,95	>1,08	>1,08	>1,08	≤0,96
Se	60,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
95% CI	32,3 - 83,7	71,5 - 100,0	76,8 - 100,0	78,2 - 100,0	78,2 - 100,0	71,5 - 100,0	76,8 - 100,0
Sp	90,00	55,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
95% CI	68,3 - 98,8	31,5 - 76,9	83,2 - 100,0	83,2 - 100,0	83,2 - 100,0	83,2 - 100,0	83,2 - 100,0
LR+	6,00	2,22	-	-	-	-	-
LR-	0,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PV+	81,8	55,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
PV-	75,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Индекс Юдена	0,5000	0,5500	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
p	0,0060	0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; p – статистическая достоверность модели; ПРМ – показатель регрессивной модели

Наибольшая диагностическая ценность отмечена у модели, созданной при выявлении для LSIL, HSIL, цервикального рака 0 и 1А стадии во 2 фазу МЦ у пациенток после 30 лет. В 1 фазу МЦ высокую диагностическую ценность продемонстрировала модель для выявления LSIL, рака 0 и 1А стадии. В 1 фазу МЦ модель HSIL оказалась несостоятельной, именно по этой причине при визуальной картине воспаления при осмотре в зеркалах целесообразно использовать метод у пациенток во 2 фазу МЦ, так как дифференциально-диагностические возможности в этот период выражены максимально, что позволяет идентифицировать разные степени плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, а также cancer in situ и микроинвазивный рак 1А стадии.

Таким образом, демонстрируя высокие показатели чувствительности (83,2 - 100,0%) для выявления LSIL, HSIL и цервикальных раков 0 и 1А стадии метод электроимпедансной томографии при проведении обследования во 2 фазу МЦ может применяться в массовых исследованиях лиц, обратившихся с жалобами, предполагающими наличие воспалительной реакции тканей шейки матки, для выявления облигатных предраков и цервикальных раков.

В настоящее время для диагностики патологии шейки матки применяются цитологическое исследование, расширенная кольпоскопия, ВПЧ-тестирование, гистологическое исследование материала, полученного в результате биопсии шейки матки при адекватной кольпоскопии или путем эксцизии, когда отсутствует четкая визуализация зоны стыка 2-х эпителиев. Многообразие методов отражает отсутствие универсального способа диагностики цервикальной патологии, кроме того, значительной части диагностических процедур свойственна субъективность оценки, что затрудняет тактику ведения в спорных клинических ситуациях, когда заключения цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований расходятся в определении степени тяжести поражения.

Мы оценили дифференциально-диагностические возможности метода электроимпедансной томографии в составе комплексного обследования в качестве дополнительного этапа у пациенток с цитологическим заключением плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени. В таблице 35 и 36 представлен уровень диагностической значимости регрессионных моделей при LSIL в возрастной группе до и старше 30 лет в разные фазы МЦ.

Таблица 35 – Диагностическая значимость регрессионной модели (интегрального показателя) в 1 и 2 фазу МЦ у пациенток в возрасте до 30 лет при LSIL

	Цервицит 1 ф МЦ	HSIL 1 ф МЦ	Цервицит 2 ф МЦ
Показатель регрессионных моделей	ИП	ИП	ИП
AUC	0,945	1,000	0,640
AC	≤1,05	>1,05	>0,99
Se	100,00	100,00	100,00
95% CI	86,3 - 100,0	76,8 - 100,0	86,3 - 100,0
Sp	76,09	100,00	32,61
95% CI	61,2 - 87,4	86,3 - 100,0	19,5 - 48,0
LR+	4,18	-	1,48
LR-	0,00	0,00	0,00
PV+	69,4	100,0	44,6
PV-	100,0	100,0	100,0
Индекс Юдена	0,7609	1,0000	0,3261
p	<0,0001	<0,0001	0,0417

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; p – статистическая достоверность модели; ПРМ – показатель регрессивной модели

Наибольшая дифференциально-диагностическая ценность модели выявлена у пациенток в возрасте до 30 лет для HSIL и цервицита в 1 фазу МЦ. Таким образом, при выявлении по результатам цитологического исследования LSIL у пациенток в возрастной группе до 30 лет в 1 фазу МЦ выполнение электроимпедансной томографии позволит подтвердить диагноз LSIL или выявить облигатный предрак (HSIL).

Таблица 36 – Диагностическая значимость регрессионной модели (интегрального показателя) в 1 и 2 фазу МЦ у пациенток в возрасте старше 30 лет при LSIL

	Цервицит 1 ф МЦ	HSIL 1 ф МЦ	Р 0 ст 1 ф МЦ	Р 1А ст 1 ф МЦ	Цервицит 2 ф МЦ	Р 0 ст 2 ф МЦ	Р 1А ст 2 ф
ПРМ	ИП	ИП	ИП	ИП	ИП	ИП	ИП
AUC	0,740	0,720	0,982	1,000	1,000	0,806	1,000
AC	≤1,05	>1,04	>1,11	≤0,95	>1,08	>1,18	≤0,96
Se	60,00	100,00	90,91	100,00	100,00	54,55	100,00

Продолжение таблицы 36

95% CI	32,3 - 83,7	78,2 - 100,0	58,7 - 99,8	76,8 - 100,0	78,2 - 100,0	23,4 - 83,3	76,8 - 100,0
Sp	90,00	46,67	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
95% CI	68,3 - 98,8	21,3 - 73,4	78,2 - 100,0	78,2 - 100,0	83,2 - 100,0	78,2 - 100,0	78,2 - 100,0
LR+	6,00	1,87	-	-	-	-	-
LR-	0,44	0,00	0,091	0,00	0,00	0,45	0,00
PV+	81,8	65,2	100,0	100,0	100,0	100,0	82,4
PV-	75,0	100,0	93,7	100,0	100,0	75,0	100,0
Индекс Юдена	0,5000	0,4667	0,9091	1,0000	1,0000	0,5455	1,0000
p	0,0060	0,0224	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,001	<0,0001

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; p – статистическая достоверность модели; PPM – показатель регрессивной модели

У пациенток в возрасте старше 30 лет дифференциально-диагностическая мощность модели выявлена для цервицита, HSIL, рака 0 и 1A стадии в 1 фазу МЦ и для цервицита, рака 0 и 1A стадии во 2 фазу цикла. Таким образом, на втором этапе обследования, когда известен результат цитологического исследования «LSIL» выполнение метода электроимпедансной томографии как в 1 фазу, так и во 2 фазу МЦ в алгоритме комплексного исследования позволяет исключить наличие цервикального рака 0 и 1A стадии, а в 1 фазу МЦ дополнительно дифференцировать HSIL. Именно по этой причине обследование рекомендовано выполнять в 1 фазу МЦ.

Значимым в клинической практике является возможность подтвердить или опровергнуть наличие у пациентки HSIL после получения результатов цитологического исследования или расхождения заключений цитологического исследования, результатов расширенной кольпоскопии и ВПЧ-тестирования. Мы оценили возможности метода электроимпедансной томографии в дифференциальной диагностике HSIL в составе комплексного обследования в качестве дополнительного компонента. В таблице 37 и 38 представлен уровень

диагностической значимости регрессионных моделей при HSIL в возрастной группе до и старше 30 лет в обе фазы МЦ.

Таблица 37 – Диагностическая значимость регрессионной модели (интегрального показателя) в 1 и 2 фазу МЦ у пациенток в возрасте до 30 лет при HSIL

	Цервицит 1 ф МЦ	LSIL 1 ф МЦ	Цервицит 2 ф МЦ
Показатель регрессионных моделей	ИП	ИП	ИП
AUC	0,707	1,000	0,770
AC	≤1,08	>1,05	>1,03
Se	100,00	100,00	100,00
95% CI	76,8 - 100,0	76,8 - 100,0	76,8 - 100,0
Sp	65,22	100,00	43,48
95% CI	49,8 - 78,6	86,3 - 100,0	28,9 - 58,9
LR+	2,87	-	1,77
LR-	0,00	0,00	0,00
PV+	46,7	100,0	35,0
PV-	100,0	100,0	100,0
Индекс Юдена	0,6522	1,0000	0,4348
p	0,0015	<0,0001	0,0001

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; p – статистическая достоверность модели; PRM – показатель регрессивной модели

В возрастной группе до 30 лет наибольшая диагностическая ценность отмечена у модели, созданной для выявления LSIL в 1 фазу МЦ. Таким образом, используя метод электроимпедансной томографии на этапе вторичной диагностики после получения результатов цитологического исследования, которые классифицируют тяжелую степень эпителиального поражения (HSIL) позволяет исключить LSIL и подтверждает необходимость выполнения инвазивного этапа диагностики, т.е. выполнение биопсии или эксцизии шейки матки, для гистологической верификации диагноза, несмотря на консервативную тактику ведения пациенток молодого возраста.

Таблица 38 – Диагностическая значимость регрессионной модели (интегрального показателя) в 1 и 2 фазу МЦ у пациенток в возрасте старше 30 лет при HSIL

	LSIL 1 ф МЦ	P 0 ст 1 ф МЦ	P 1A ст 1 ф МЦ	Цервицит 2 ф МЦ
Показатель регрессивной модели	ИП	ИП	ИП	ИП
AUC	0,720	0,727	1,000	1,000
AC	>1,04	>1,05	≤0,95	>1,08
Se	100,00	100,00	100,00	100,00
95% CI	78,2 - 100,0	71,5 - 100,0	76,8 - 100,0	78,2 - 100,0
Sp	46,67	60,00	100,00	100,00
95% CI	21,3 - 73,4	32,3 - 83,7	78,2 - 100,0	83,2 - 100,0
LR+	1,87	2,50	-	-
LR-	0,00	0,00	0,00	0,00
PV+	65,2	64,7	100,00	100,0
PV-	100,0	100,0	100,0	100,0
Индекс Юдена	0,4667	0,6000	1,0000	1,0000
p	0,0224	0,0308	<0,0001	<0,0001

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; p – статистическая достоверность модели

Для пациенток в возрасте старше 30 лет лучшие результаты продемонстрировала модель с раком 0 и 1A стадии в 1 фазу МЦ и во 2 фазу для цервицита. Таким образом, на этапе вторичной диагностики после получения результатов цитологического исследования, которые классифицируют тяжелую степень эпителиального поражения (HSIL), метод электроимпедансной томографии позволяет диагностировать cancer in situ и рак 1A стадии, что требует немедленного гистологического подтверждения и формирования дальнейшего алгоритма ведения.

Таким образом, регрессионный анализ указывает на то, что показатели средней электропроводности шейки матки, измеренные на 3-х уровня сканирования и в зоне трансформации могут применяться для диагностики цервикальной патологии (цервицитов, LSIL, HSIL, cancer in situ и микроинвазивного рака 1A стадии).

Используя интегральный показатель и сопоставление его со значениями ассоциативного критерия, мы разработали алгоритм выявления пациенток с HSIL при первичном осмотре в разные фазы менструального цикла при отсутствии и наличии воспалительных изменений шейки матки (рисунок 41) и алгоритм ведения пациенток с LSIL (рисунок 42) в первую фазу менструального цикла у женщин репродуктивного возраста в зависимости от полученных показателей электропроводности при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки.

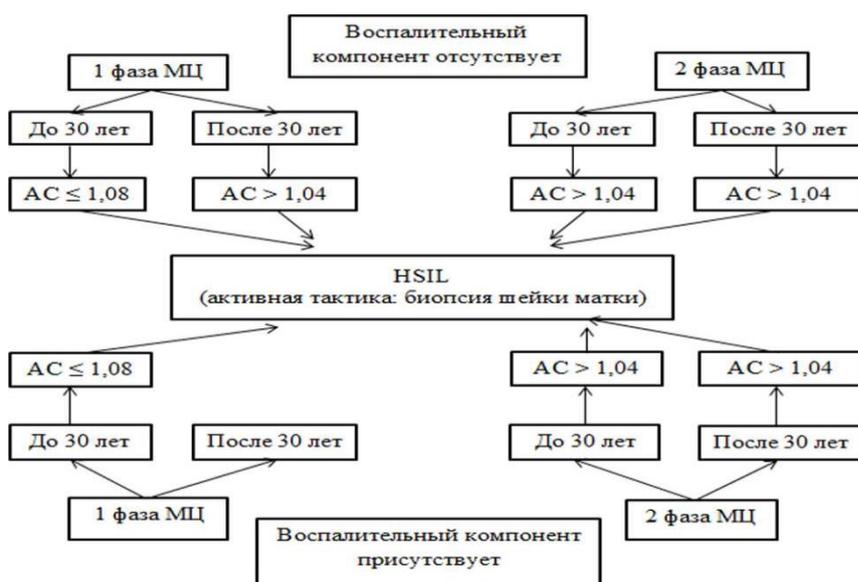


Рисунок 41 – Диагностический алгоритм выявления HSIL при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки



Рисунок 42 – Дифференциально – диагностический алгоритм ведения LSIL при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки

Таким образом, установленные нами изменения показателей электропроводности, отражая характер патофизиологических изменений, связанных как с особенностями воспалительной реакции тканей шейки матки, так и структурной перестройкой, которая обусловлена присутствием ВПЧ ВКР, являются важным вкладом в понимание сложных изменений, происходящих в тканях шейки матки под влиянием различных патологических процессов, а разработанные алгоритмы выявления и дифференциальной диагностики будут полезны в практике акушеров-гинекологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шейка матки в силу своих структурно-функциональных особенностей занимает особое место в репродуктивной системе, во многом определяя перспективы полноценного оплодотворения, неосложненного вынашивания беременности и своевременных родов [2, 37].

Актуальность проблемы диагностики заболеваний шейки матки обусловлена, прежде всего, неуклонным ростом этой патологии во всем мире. Заболевания шейки матки явно или скрыто поражают 15% женщин репродуктивного возраста [2, 7, 11, 29].

В нашем исследовании проведен анализ факторов риска развития цервикальной патологии у женщин в возрастных группах до и после 30 лет и выполнена оценка их значимости для развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести. Выявлено, что у женщин как в возрастной группе до 30 лет, так и после 30 лет общими наиболее значимыми факторами риска в развитии HSIL являются курение, наличие в анамнезе 4 и более половых партнеров, а также инфицирование ВПЧ 16 типа. Дополнительно для возрастной группы до 30 лет значимыми факторами риска были наличие в анамнезе ИППП, начало половой жизни до 15 лет и прерванный половой акт в качестве метода контрацепции, а в возрастной группе после 30 лет неспецифические воспалительные заболевания и бактериальный вагиноз, а также количество абортов и родов 3 и более.

Целью нашего исследования было изучение метода электроимпедансной томографии и его возможностей в выявлении и дифференциальной диагностики цервицитов, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой и тяжелой степени, а также цервикального рака 0 и IA стадии. Было обследовано 241 женщина в возрасте от 19 до 50 лет: 63 женщины без цервикальной патологии, 72 женщины с воспалительными заболеваниями шейки матки, 46 женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени (LSIL),

33 женщины с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (HSIL) и 27 женщин с цервикальным раком на преинвазивной и микроинвазивной стадиях.

Оценка состояния шейки матки методом электроимпедансной томографии позволила получить значения показателей электропроводности характерных для нормы, цервицитов, LSIL, HSIL и цервикального рака 0 и 1А стадии и выявить особенности различий в показателях электропроводности в норме и цервикальной патологии путем выполнения сравнительного анализа этих значений с учетом возраста и фазы МЦ. Путем применения метода логистической регрессии, мы усилили диагностическую значимость совокупности 3-х показателей электропроводности на разных уровнях сканирования и зоны трансформации за счет интегрального показателя и получили ряд моделей с высокой диагностической ценностью. Это позволило выявить два варианта использования метода электроимпедансной томографии в гинекологии: в качестве начальной оценки состояния шейки матки при первичном визите к гинекологу и в качестве дополнительного инструмента дифференциальной диагностики LSIL и HSIL в спорных клинических ситуациях.

Таким образом, первые результаты исследования показали, что электроимпедансная томография шейки матки – перспективный метод диагностики цервикальной патологии, что является основанием для продолжения исследований.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени в возрастной группе до 30 лет стали курение (ОР 3,3), половой дебют до 15 лет (ОР 2,02), наличие в анамнезе 4-х и более половых партнеров (ОР 2,77), инфицирование вирусом папилломы человека 16 типа (ОР 3,14) и отсутствие барьерных методов контрацепции (ОР 2,94). В возрастной группе старше 30 лет развитию облигатных предраков способствовали курение (ОР 2,8), инфекции, передающиеся половым путем (ОР 3,0), неспецифические цервициты (ОР 3,5), бактериальный вагиноз (ОР 2,8), промискуитет (ОР 2,75), инфицирование вирусом папилломы человека 16 типом (ОР 3,14), количество 3-х и более родов и абортов (ОР 2,1 и 3,8 соответственно).
2. При измерении показателей средней электропроводности у женщин в возрастных группах до и после 30 лет в разные фазы менструального цикла отмечается снижение значений от первого уровня сканирования к третьему уровню. Максимальные показатели электропроводности характерны для зоны трансформации во всех клинических группах, не зависимо от возраста и фазы менструального цикла.
3. При наличии цервицитов, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой и тяжелой степеней, а также рака шейки матки 0 и IA стадий выявлено, что показатели электропроводности имеют достоверно различные значения у пациенток в возрастных группах до и после 30 лет, в разные фазы менструального цикла. Эти закономерности сохраняются на всех уровнях сканирования и в зоне трансформации.
4. Разработаны критерии, учитывающие в совокупности показатели средней электропроводности на 3-х уровнях сканирования и в зоне трансформации, опирающиеся на математические модели с высокой диагностической ценностью, использование которых позволяет отнести пациентку

репродуктивного возраста к группе нормы или цервикальной патологии: плоскоклеточные интраэпителиальные поражения легкой ($AUC=0,797$; $Se=98\%$; $Sp=60\%$) и тяжелой степени ($AUC=0,787$; $Se=97\%$; $Sp=62\%$), а также раку шейки матки 0 стадии ($AUC=0,930$; $Se=97\%$; $Sp=88\%$) и IA стадии ($AUC=0,993$; $Se=99\%$; $Sp=77\%$) с учетом возраста и фазы менструального цикла при первичном визите к гинекологу.

5. Метод электроимпедансной томографии позволяет проводить дифференциально-диагностическое разграничение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой и высокой степени для женщин в возрастной группе до 30 лет, а после 30 лет с раками шейки матки 0 и IA стадий в обе фазы менструального цикла. Математические модели обладают следующими операционными характеристиками: до 30 лет – $AUC=0,977$; $Se=88\%$; $Sp=90\%$; после 30 лет – $AUC=0,897$; $Se=83\%$; $Sp=96\%$ и $AUC=0,937$; $Se=89\%$; $Sp=91\%$.
6. Разработаны алгоритмы для выявления и уточнения характера плоскоклеточных цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени у женщин репродуктивного возраста в обе фазы менструального цикла при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки при первичном осмотре гинеколога и после получения цитологического заключения «плоскоклеточные цервикальные интраэпителиальные поражения низкой степени» – в составе комплексного обследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска развития плоскоклеточных цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени в возрастных группах до и после 30 лет следует относить курящих женщин, женщин с наличием в анамнезе 4-х и более половых партнеров и пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека 16 типа. Дополнительно для женщин в возрасте до 30 лет следует учитывать наличие таких факторов риска, как отсутствие барьерных методов контрацепции и половой дебют до 15 лет, а в возрастной группе после 30 лет – наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, неспецифических цервицитов, бактериального вагиноза, а также количество 3-х и более родов и абортов.
2. Метод электроимпедансной томографии можно применять как для обследования женщин на первичном приеме, так и в составе комплексного обследования при патологии шейки матки, путем учета показателей электропроводности на 3-х уровнях сканирования и в зоне трансформации.
3. При проведении первичного осмотра, с целью выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени и отсутствии визуальной картины воспаления, необходимо: учесть возраст и фазу менструального цикла, у пациенток в возрастной группе до 30 лет в первую фазу менструального цикла при значениях ассоциативного критерия $\leq 1,08$, а во вторую фазу $> 1,04$ следует выбрать активную тактику ведения, в виду высокой вероятности наличия облигатных предраков, у пациенток в возрастной группе после 30 лет в первую фазу менструального цикла при значениях ассоциативного критерия $> 1,04$, а во вторую фазу менструального цикла $> 1,11$ также следует выбрать активную тактику ведения, в виду высокой вероятности наличия тяжелой цервикальной патологии.
4. При проведении первичного осмотра, с целью выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени и наличии визуальной

картины воспаления, необходимо: учесть возраст и фазу менструального цикла, у пациенток в возрастной группе до 30 лет в первую фазу менструального цикла при значениях ассоциативного критерия $\leq 1,05$, а во вторую фазу при значениях ассоциативного критерия $> 1,03$ следует выбрать активную тактику ведения, в виду высокой вероятности наличия тяжелой сочетанной патологии, что требует верификации диагноза в короткие сроки, у пациенток в возрастной группе после 30 лет во вторую фазу менструального цикла при значениях ассоциативного критерия $> 1,08$ также следует выбрать активную тактику ведения, в виду высокой вероятности наличия тяжелой цервикальной патологии, скрытой наличием воспалительного компонента.

5. Для определения дальнейшей тактики ведения женщин с заключением цитологического исследования «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения легкой степени» необходимо: учесть возраст и фазу менструального цикла, в первую фазу менструального цикла в возрастной группе до 30 лет при значениях ассоциативного критерия $< 1,05$, а для пациенток старше 30 лет при значениях ассоциативного критерия $< 1,04$ следует оставить пациентку под динамическим наблюдением без использования активной тактики ведения, в виду низкой вероятности наличия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений тяжелой степени, в первую фазу менструального цикла в возрастной группе до 30 лет при значениях ассоциативного критерия $> 1,05$, а для пациенток старше 30 лет при значениях ассоциативного критерия $> 1,04$ следует придерживаться активной тактики ведения, в виду высокой вероятности наличия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений тяжелой степени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

ГИТ – гинекологический импедансный томограф

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИРЭ – институт радиотехники и электроники

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ЗТ – зона трансформации

МПЭ – многослойный плоский эпителий

МЦ – менструальный цикл

ОР – относительный риск

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭЭ – петлевая электроэксцизия

РАН – Российская академия наук

РКС – расширенная кольпоскопия

РНК – рибонуклеиновая кислота

ЦИ – цилиндрический эпителий

АС – точка отсечения

ASCUS – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения

AUC – площадь под кривой

CI – доверительный интервал

CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

FDA – Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств

HSIL – высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

LBC – жидкостная цитология

LSIL – низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

Se – чувствительность

Sp – специфичность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андосова Л.Д. Клинико-лабораторные аспекты в оценке заболеваний шейки матки при папилломавирусной инфекции: автор. дис. ... док. мед. наук / Л.Д. Андосова. – Нижний новгород: ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, 2014. – 46 с.
2. Бебнева Т.Н. Новые возможности в лечении заболеваний шейки матки: первые доказательства эффективности комбинированных схем / Т.Н. Бебнева, Ю.А. Бриль, И.А. Алев // Ред-ция журнала «Status Praesens». - 2015. - № 6. - С. 55-61.
3. Вакцины для профилактики рака шейки матки / под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера; пер. с англ. под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 192 с.: ил.
4. Гинекологический импедансный томограф / Т.С. Туйкин, А.В. Корженевский, В.А. Черепенин [и др.] // Сборник материалов III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». – М., 2010. – Т. 4.
5. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1120 с.
6. Гинекология: учебник / под ред. Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко. - 4-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 432 с.
7. Дамиров М.М. Радиволновая технология в лечении патологии шейки матки: пособие для врачей / М.М. Дамиров. - 2010. – 25 с.
8. Диагностическая информативность множественной биопсии шейки матки / А.О. Оламова, Е.А. Коган, Л.С. Ежова [и др.] // Материалы Всероссийского Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспектив»: тезисы докладов. - М., 2011. - С. 291-292.
9. Использование электроимпедансной томографии в гинекологии: первые результаты / О.В. Троханова, Ю.А. Чижова, М.Б. Охалкин [и др.] // Сборник

- материалов III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». - М., 2010. – Т. 4.
10. Клиническая значимость иммуногистохимического исследования экспрессии биомаркера p16ink4a биоптата шейки матки у молодых и юных женщин / С.В. Фириченко, И.Б. Манухин, Н.И. Кондриков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13, №6. – С. 19-24.
 11. Ковчур П.И. Рак шейки матки в Карелии: эпидемиологические, клинические, иммунологические и профилактические аспекты: автор. дис. ... док. мед. наук / П.И. Ковчур. – СПб.: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2014. – 48 с.
 12. Кольпоскопия в диагностике заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища: учеб. пособие / Н.М. Подзолкова, С.И. Роговская, С.И. Дамиров [и др.]. - М., 2011. - 56 с.
 13. Кольпоскопия: диапазон диагностических возможностей: пособие для врачей / под ред. О.И. Линевой. - 2009. - 82 с.
 14. Короленкова Л.И. Клинические и молекулярно-генетические основы предрака и ранних форм рака шейки матки: автореф. дис. ... док. мед. наук / Л.И. Короленкова. – М.: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, 2012. – 50 с.
 15. Кузнецова И.А. Клиническое значение оптической когерентной томографии в комплексном обследовании и ведении пациенток с заболеваниями шейки матки: автореф. дис. ... док. мед. наук / И.А. Кузнецова; Нижегород. гос. мед. акад. - Нижний Новгород, 2013. – 38 с.
 16. Кузьмицкая Е.В. Оптимизация прогнозирования и тактики ведения пациенток с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией легкой степени: дис. кан. мед. наук / Е.В. Кузьмицкая. – Волгоград: ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», 2015. – 155 с.
 17. Лакомкин А.И. Электрофизиология / А.И. Лакомкин, И.Ф. Мягков. - М.: Высшая школа, 1977. - 232 с.

- 18.Ланг Т.А., М. Сесик. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Пер. с англ. В.П. Леонова. - М.: Практическая Медицина, 2011. – 480 с.
- 19.Маршетта Ж. Кольпоскопия. Метод и диагностика / Жак Маршетта, Филипп Декамп; пер. с франц.; под общ. ред. проф. В.Н. Прилепской. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 200 с.: ил.
- 20.Новик В.И. Скрининг рака шейки матки / В.И. Новик // Практическая онкология. – 2010. – Т.11, №2. – С. 66-73.
- 21.Оптимизация диагностики неоплазии шейки матки с использованием оптической когерентной томографии / И.А. Кузнецова // Клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 72-78.
- 22.Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.: ил.
- 23.Роговская С.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени / С.И. Роговская, Л.А. Терехнева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 139-143.
- 24.Роговская С.И. Практическая кольпоскопия / С.И. Роговская. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 240 с.
- 25.Роговская С.И. Физиохирургические методы диагностики и лечения патологии шейки матки / С.И. Роговская, Т.В. Лопатина, А.О. Оламова // Жіночий Лікар. – 2010. - № 4. - С. 48-52.
- 26.Снопова Л.Б. Морфологическая оценка слизистых оболочек человека методом оптической когерентной томографии: автореф. дис. ... док. биол. наук / Л.Б. Снопова; Нижегород. гос. мед. акад. - Нижний Новгород, 2010. – 42 с.
- 27.Троханова О.В. Возможности электроимпедансной томографии для диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки / О.В. Троханова, Ю.А. Чижова, М.Б. Охалкин // Хирург. - 2012. - № 5. – С. 42-46.

28. Троханова О.В. Ранняя дифференциальная диагностика дисгормональных заболеваний молочных желез и контроль за эффективностью проводимого лечения с использованием электроимпедансных технологий: дис. ... док. мед. наук: 14.01.01 / О.В. Троханова; [Место защиты: ГОУВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет"]. – М., 2010. – 290 с.: 29 ил.
29. Унанян А.Л. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / А.Л. Унанян, Ю.М. Коссович // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 6. – С. 40-45.
30. Физика визуализации изображений в медицине / под ред. С. Уэбба. – М.: Мир, 1991. – С. 105-216.
31. Хачатрян А.П. Клинико-патофизиологические аспекты электроимпедансометрии: дис. ... док. мед. наук в форме научного доклада / А.П. Хачатрян. – Томск, 1992. – 51 с.
32. Храмова О.К. Роль оптикоэлектронной технологии в диагностике и оценке эффективности лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.К. Храмова. – М., 2011.
33. Цветной атлас по кольпоскопии / пер. с нем. О.А. Зубановой; под ред. С.И. Роговской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 288 с.: 188 ил.
34. Чиссов В.И. Онкология / В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 576 с.
35. Шабалова И.П. Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / И.П. Шабалова, К.Т. Касоян. – 3-е изд., испр. и доп. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. – 232 с.
36. Шабалова И.П. Основы клинической цитологической диагностики: учебное пособие / И.П. Шабалова, Н.Ю. Полонская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 144 с.: ил.
37. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И.

- Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. – 832 с.
38. Экспериментальная оценка оптимизации оптической когерентной томографии с помощью контроля степени сжатия исследуемой ткани при диагностики патологии шейки матки / О.В. Качалина, Д.Д. Елисеева, И.А. Кузнецова [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 5. – С. 81-88.
39. Электрический импеданс биологических тканей / Ю.В. Торнуев, Р.Г. Хачатрян, А.П. Хачатрян [и др.]. - М., 1990. – 64 с.
40. Accuracy of detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia using electrical impedance spectroscopy with colposcopy / J. Tidy, B. Brown, T. Healey [at al.] // BJOG. – 2013. -120. – P. 400–411.
41. A review of human carcinogens–part B: biological agents / V. Bouvard, R. Baan, K. Straif [et al.] // Lancet Oncol. - 2009. – Vol. 10. – P. 321–322.
42. A review of methods for detect human Papillomavirus infection / André L.P. Abreu, Raquel P. Souza, Fabrícia Gimenes [at al.] // Virology Journal. – 2012. - № 9. – P.1-9.
43. Age-specific HPV seroprevalence among young females in The Netherlands / M. Kramer, L. Mollema, G. Smits [at al.] // Sex. Transm. Infect. – 2010. - № 86. – P. 494–499.
44. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomised clinical trials / P. Castle, J. Bulten, M. Confortini [at al.] // BJOG. – 2010. - Vol. 117. – P. 1067–1073.
45. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer / D. Saslow, D. Solomon, H.W. Lawson [at al.] // Am. J Clin. Pathol. – 2012. - № 137. – P. 516–542.
46. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Patholog screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. ACS-ASCCP-ASCP Cervical

- Cancer Guideline Committee / D. Saslow, D. Solomon, H.W. Lawson [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2012. – Vol. 62. – P. 147–72.
47. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia / I.U. Park, J.W. Jr Ogilvie, K.E. Anderson [at al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 114. – P. 399–403.
48. Assessing the role of education in women's knowledge and acceptance of adjunct high-risk human Papillomavirus testing for cervical cancer screening / D. Papa, T.A. Moore Simas, M. Reynolds [at al.] // *J Low. Genit. Tract. Dis.* - 2009. - № 13. – P. 66–71.
49. Association of Elevated E6 Oncoprotein With Grade of Cervical Neoplasia Using PDZ Interaction-Mediated Precipitation of E6 / John W. Sellors, MD, Johannes G. Schweizer, Peter S. Lu [at al.] // *Journal of Lower Genital Tract Disease.* – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 169-176.
50. Bayramov V. The value of colposcopy, high risk HPV-DNA and histopathologic examinati in the management of abnormal PAP smear results / V. Bayramov, Y. Sukur, S. Tezcan // *J. Turk. Soc. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 272-278.
51. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines / H.A. Katki, M. Schiffman, P.E. Castle [et al.] // *J Low Genit Tract Dis.* – 2013. – Vol. 17. – P. 28–35.
52. Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial // *BMJ.* – 2009. – Vol. 339. – P. 1-12.
53. Birth outcomes following treatment for precancerous changes to the cervix: a population-based record linkage study / R. Reilly, S. Paranjothy, H. Beer [at al.] // *BJOG.* - 2012. – Vol. 119. - P. 236–244.
54. Causes and Relevance of Unsatisfactory and Satisfactory but Limited Smears of Liquid-Based Compared With Conventional Cervical Cytology / Albertus G.

- Siebers, Paul J.J.M. Klinkhamer, Judith E.M. Vedder [at al.] // Arch Pathol Lab Med. - 2012. – Vol. 136. - P.76–83.
55. Centers for Disease Control. Sexually transmitted disease surveillance, 2009. - Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, 2010.
56. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a populationbased study in routine clinical practice / H.A. Katki, W.K. Kinney, B. Fetterman [at al.] // Lancet Oncol. – 2011. - №12. – P. 663–72.
57. Cervical cancer screening and prevention. Practice Bulletin No. 157 / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 127. – P. 1–20.
58. Cervical cancer screening with both human papillomavirus and Papanicolaou testing vs Papanicolaou testing alone: what screening intervals are physicians recommending / M. Saraiya, Z. Berkowitz, K.R. Yabroff [at al] // Arch. Intern. Med. - 2010. - №170. – P. 977–85.
59. Cervical Carcinoma Rates Among Young Females in the United States / Vicki B. Benard, Meg Watson, Philip E. Castle [at al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 120. – P. 1117–1123.
60. Cervical cytology biobanks as a resource for molecular epidemiology / M. Arbyn, K. Andersson, C. Bergeron [et al.] // Methods Mol. Biol. - 2011. – Vol. 675. - P. 279–298.
61. Cervical cytology screening. ACOG Practice Bulletin № 109. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. - 2009. – Vol. 114. – P. 1409–1420.
62. Cervical ectopy and the acquisition of human papillomavirus in adolescents and young women / Loris Y. Hwang, Jay A. Lieberman, Yifei Ma [at al.] // Obstet. Gynecol. - 2012. - № 119. - P. 1164–1170.
63. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings / L. Bruni, M. Diaz, X. Castellsague [at al.] // J Infect. Dis. - 2010. - № 202. - P. 1789–1799.

64. Cervical infections by multiple human papillomavirus (HPV) genotypes: prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions / B.D. Bello, A. Spinillo, P. Alberizzi [et al.] // *J Med. Virol.* – 2009. - № 81. – P. 703-712.
65. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study / J. Melnikow, C. McGahan, G.F. Sawaya [at al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2009. - № 101. – P. 721–728.
66. Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment / B.J. Rimel, Aaron Ferda, Jamie Erwin [at al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2011. – Vol. 118. - P. 548–53.
67. CIN In Upper Egypt (LEEP treatment) / M.S. Edessy, A. Aldarwish, F. Ali [at al.] // *J Am Sci.* – 2013. – Vol. 9(12). – P. 110-114.
68. Change in knowledge of women about cervix cancer, human papilloma virus (HPV) and HPV vaccination due to introduction of HPV vaccines / G.G. Donders, G. Bellen, A. Declerq [at al.] // *Eur. J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. - № 145. – P. 93–95.
69. Cho H. Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: a "see-and-treat" versus three-step strategy / H. Cho, J.H. Kim // *J. Gynecol. Oncol.* - 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 164 -168.
70. Clearance of Human Papillomavirus in women treated for cervical dysplasia / Elya E. Moore, Jennifer A. Danielewski, Suzanne M. Garland [at al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2011. – Vol. 117. – P. 101–108.
71. Clinical validation of the Cervista HPV HR and 16/18 genotyping tests for use in women with ASC-US cytology / M.H. Einstein, M.G. Martens, F.A. Garcia [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2010. – Vol. 118. - P.116-122.
72. Colposcopic Evaluation of Unhealthy Cervix / G. Ramesh, R. Sudha, A.K. Jayashree [at al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* – 2012. - Vol. 6(6). – P. 1026-1028.
73. Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy / Jacob Bornstein, James Bentley, Peter Bösze [at al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 1. – P. 166–72.

74. Colposcopy Prediction of Progression in Human Papillomavirus Infections With Minor Cervical Lesions / Marta del Pino, Aureli Torne, Immaculada Alonso [at al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116, № 6. – P. 1324–31.
75. Common abnormal results of pap and human papillomavirus cotesting: what physicians are recommending for management / Z. Berkowitz, M. Saraiya, V. Benard [at al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 1332–1340.
76. Comparative study of the results from conventional cervico-vaginal oncotic cytology and liquid-based cytology / Sueli Aparecida Batista Stabile, Dilson Henrique Ramos Evangelista, Valdely Helena Talamonte [at al.] // *Einstein.* – 2012. – Vol. 10(4). - P. 466-472.
77. Comparison of conventional and liquid-based cytology: do the diagnostic benefits outweigh the financial aspect? / E. İLTER, A. MİDİ, B. HALILOĞLU [at al.] // *Turk J Med Sci.* - 2012. – Vol. 42. – P. 1200-1206.
78. Comparison of Liquid-Based Cytology with Conventional Cytology for Detection of Cervical Cancer Precursors. A Randomized Controlled Trial / Albertus G. Siebers, Paul J.J.M. Klinkhamer, Johanna M.M. Grefte [at al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 16. - P. 1757-1764.
79. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial / A.G. Siebers, P.J. Klinkhamer, J.M. Grefte [at al.] // *JAMA.* – 2009. - № 302. – P. 1757–1764.
80. Comparison of natural histories of human papillomavirus (HPV) detected by clinician- and self- sampling / A.B. Moscicki, L. Widdice, Y. Ma [at al.] // *Int. J Cancer.* – 2010. - № 127. – P. 1882–1892.
81. Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys / S. Vaccarella, S. Franceschi, P.J. Snijders [at al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2010. – Vol. 19. P. 503–10.
82. Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions / ANCUȚA BOICEA, ANCA PĂTRAȘCU, V. ȘURLIN [at al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2012. - №53 (3 Suppl). – P. 735–741.

83. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Thailand / M. Sharma, J. Ortendahl, E. van der Ham [at al.] // *BJOG*. - 2012. - № 119. – P. 166–76.
84. Crosbie EJ. Global human papillomavirus vaccination: can it be cost-effective / E.J. Crosbie // *BJOG*. - 2012. - № 119. - P. 125–128.
85. De Sanjose S. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study / S. De Sanjose, W.C. Quint, L. Alemany // *Lancet Oncol.* – 2010. - № 11. – P. 1048–1056.
86. Dillner J. Biobanks collected for routine healthcare purposes: build-up and use for epidemiologic research / J. Dillner, K. Andersson // *Methods Mol. Biol.* – 2011. - Vol. 675. – P.113–125.
87. Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening / J. Dillner // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* - 2013. – Vol. 25. - P.11–16.
88. Disparities in how parents are learning about the human papillomavirus vaccine / J. Hughes, J.R. Cates, N. Liddon [at al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. - № 18. – P. 363–372.
89. Effect of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Prevalence and Incidence of Vaginal Intraepithelial Neoplasia / L. Stewart Massad, Xianhong Xie, Ruth M. Greenblatt [at al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2012. – Vol.119, № 3. – P. 582–589.
90. Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: clinical experience in a low risk screening population / J.L. Papillo, T.L. St John, G. Leiman [at al.] // *Diagn Cytopathol.* - 2008. – Vol. 36. – P. 155-160.
91. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial / G. Ronco, P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi [at al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. - №11. – P. 249–57.
92. European CINtec Histology Study Group. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia / C. Bergeron, J. Ordi, D. Schmidt [at al.] // *Am. J Clin. Pathol.* – 2010. - № 133. – P. 395–406.

93. Evaluation of colposcopy vs cytology as secondary test to triage women found positive on visual inspection test / S.A. Pimple, G. Amin, S. Goswami [at al.] // *Indian J. Cancer.* – 2010. - № 47(3). – P. 308–313.
94. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage women with high-risk HPV+ cytology - negative results / T.C. Jr Wright, M.H. Stoler, A. Sharma [at al.] // *Am J Clin. Pathol.* - 2011. - № 136. – P. 578–586.
95. Evaluation of the HPV ISH Assay in Cervical Cancer / Jung Uee Lee, Jung Ha Shin, Jong Ok Kim [at al.] // *Korean J. Pathol.* – 2010. – Vol. 44. – P. 513-520.
96. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 / P.E. Castle, M. Schiffman, C.M. Wheeler [at al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2009. – Vol. 113. - P. 18–25.
97. Expression of p16 and pKi-67 in Cervical Preneoplasia and Neoplasia / Mee-Lee Looi, Ahmad Zailani Hatta Mohd Dali, Siti Aishah Md. Ali [at al.] // *Asia. Pac. J. Mol. Med.* – 2011. – P. 1-6.
98. Flannelly G. The management of women with abnormal cervical cytology in pregnancy / G. Flannelly // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2010. - № 24. – P. 51 - 60.
99. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results / H.A. Katki, M. Schiffman, P.E. Castle [et al.] // *J Low Genit Tract Dis.* – 2013. – Vol. 17. – P. 36–42.
100. Flavia de Miranda Correa Colposcopic triage methods for detecting cervical intraepithelial neoplasia grade 3 after cytopathological diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion: a systematic review on diagnostic tests / Flavia de Miranda Correa, Fabio Bastos Russomano, Carolina Alves de Oliveira // *Sao Paulo Med J.* - 2012. – Vol. 130(1). – P. 44-52.
101. Four-Year Follow-up of the Immunogenicity and Safety of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine When Administered to Adolescent Girls Aged 10–14 Years / Tino F. Schwarz, Li-Min Huang, Doris Maribel Rivera Medina [at al.] // *Journal of Adolescent Health.* – 2012. - № 50. – P. 187–194.

102. Genotyping of human papillomavirus in triaging of low-grade cervical cytology / A. Soderlund-Strand, C. Eklund, L. Kemetli [et al.] // *Am J Obstet. Gynecol.* - 2011. – Vol. 205. – P. 145e1–145e6
103. Gravitt P.E. The known unknowns of HPV natural history / P.E. Gravitt // *J Clin. Invest.* - 2011. - № 121. – P. 4593–4599.
104. Gynecologic electrical impedance tomograph / A. Korjnevsky, V. Cherepenin, O. Trokhanova [et al.] // *J. Phys.: Conf. Ser.* – 2010. - Vol. 224. <http://iopscience.iop.org/1742-6596/224/1/012070>
105. Ha Thanh Nishino Testing for Human Papillomavirus in Cervical Cancer Screening. A Review of Indications and Methodology / Ha Thanh Nishino, Rosemary H. Tambouret, David C. Wilbur // *J. Cancer Cytopathol.* – 2011. – Vol. 119. – P. 219–227.
106. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors / G. Ronco, A. Biggeri, M. Confortini [et al.] // *Epidemiol. Prev.* - 2012. - Vol. 36 (3–4 Suppl. 1). – P. 1–72.
107. Helen E. Cejtin A comparison of loop electrosurgical excision procedures between Human Immunodeficiency virus-seropositive and seronegative women / Helen E. Cejtin, Radha Malapati, Sushma Chaparala // *Journal of Lower Genital Tract Disease.* - 2011. - Vol. 15, № 1. – P. 37 - 41.
108. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study / T.C. Jr Wright, M.H. Stoler, A. Sharma [at al.] // *Am J Clin. Pathol.* - 2011. - № 135. – P. 468–475.
109. HPV test shows low sensitivity of Pap screening in older women / U. Gyllensten, M. Lindell, I. Gustafsson [at al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. - № 11. – P. 509–510.
110. HPV testing in combination with liquid - based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial / H.C. Kitchener, M. Almonte, C. Thomson [at al.] // *Lancet Oncol.* - 2009. - №. 10. – P. 672–682.
111. HPV Viral Activity by mRNA-HPV Molecular Analysis to Screen the Transforming Infections in Precancer Cervical Lesions / Andrea Tinelli¹, Giuseppe

- Leo, Maurizio Pisanò [at al.] // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. – 2009. - Vol. 10, № 8. – P. 767-771.
112. Human papillomavirus and Papanicolaou test screening interval recommendations in the United States / K.B. Roland, A. Soman, V.B. Bernard [et al.] // *Am J Obstet. Gynecol.* – 2011. - № 205. – P. 447.e1-8.
113. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity / H. Trottier, S. Ferreira, P. Thomann [et al.] // *Cancer Res.* - 2010. - № 70. – P. 8569–8577.
114. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial / D.C. Rijkaart, J. Berkhof, L. Rozendaal [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 78–88.
115. Immunocytochemical expression of p16INK4a and HPV L1 capsid proteins as predictive markers of the cervical lesions progression risk / C. Ungureanu, D. Socolov, G. Anton [at al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2010. - Vol. 51, № 3. – P. 497–503.
116. Improved Abnormal Pap Smear Triage Using Cervical Cancer Biomarkers / Jeffrey L. Killeen, Timothy Dye, Chelestes Grace [at al.] // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. – 2014. - Vol. 18, № 1. – P. 1-7.
117. Increased cervical cancer risk associated with screening at longer intervals / W. Kinney, T.C. Wright, H.E. Dinkelspiel [at al.] // *Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 125. – P. 311–5.
118. Insinga R.P. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model / R.P. Insinga, E.J. Dasbach, E.H. Elbasha // *BMC Infect. Dis.* – 2009. - № 9. – P. 119.
119. Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: a cost-effectiveness analysis / N. Yamamoto, R. Mori, P. Jacklin [et al.] // *BJOG*. - 2012. - № 119. - P. 177–86.

120. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old / B. McAllum, P.H. Sykes, L. Sadler [at al.] // *Am. J Obstet. Gynecol.* – 2011. - № 205. – P. 478. e 471–7.
121. Japan HPV and Cervical Cancer (JHACC) Study Group. Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities / K. Matsumoto, A. Oki, R. Furuta [et al.] // *Cancer Sci.* - 2010. - № 101. – P. 2065–2073.
122. Jennifer Wai-Yin Lee Low-Risk Human Papillomavirus Testing and Other Nonrecommended Human Papillomavirus Testing Practices Among U.S. Health Care Providers / Jennifer Wai-Yin Lee, Zahava Berkowitz, Mona Saraiya // *Obstet. Gynecol.* - 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 4–13.
123. Jonathan R. Carter HPV infection and cervical disease: A review / Jonathan R. Carter, Zongqun Ding, Barbara R. Rose // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* - 2011. – Vol. 51. - P. 103–108.
124. Jori S. Carter Cervical Cancer Tests and Treatment / Jori S. Carter, Levi S. Downs Jr. // *The Female Patient.* – 2011. – Vol. 36. - P. 34-37.
125. Kale A.R. Immunisation of adolescents in the UK / A.R. Kale, M.D. Snape // *Arch. Dis. Child.* – 2011. - № 96. – P. 492–495.
126. Knowledge and intention to participate in cervical cancer screening after the human papillomavirus vaccine / R.A. Price, J. Koshiol, S. Kobrin [at al.] // *Vaccine.* – 2011. - № 29. – P. 4238–4243.
127. Knowledge of cervical cancer prevention and human papillomavirus among women with HIV / L.S. Massad, C.T. Evans, T.E. Wilson [at al.] // *Gynecol. Oncol.* - 2010. – Vol.117. – P.70–76.
128. Kroupis C. Human papilloma virus (HPV) molecular diagnostics / C. Kroupis, N. Vourlidis // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 49, № 11. – P. 1783–1799.
129. Kyehyun Nam Human papillomavirus type 16 causes larger colposcopic lesions than other HPV types in patients with grade 3 cervical intraepithelial neoplasia / Kyehyun Nam, Jeongja Kwak Jeongsig Kim, Seob Jeon // *J Low. Genit. Tract. Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 1- 5.

130. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force / E.P. Whitlock, K.K. Vesco, M. Eder [at al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2011. - № 155. – P. 687–97.
131. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection / A.C. Rodriguez, M. Schiffman, R. Herrero [at al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102. – P. 315–324.
132. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence / S.K. Kjaer, K. Frederiksen, C. Munk [at al.] // *J Natl. Cancer Inst.* - 2010. - № 102. – P. 1478–88.
133. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth / M. Jakobsson, M. Gissler, J. Paavonen [at al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2009. - № 114. P. - 504–510.
134. Loop Electrosurgical Excision Procedure Safety and Tolerability Among Human Immunodeficiency Virus–Positive Kenyan Women / Victoria G. Woo, Craig R. Cohen, Elizabeth A. Bukusi [at al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 118. – P. 554–559.
135. Low-risk human papillomavirus testing and other nonrecommended human papillomavirus testing practices among U.S. providers / J.W-Y Lee, Z. Berkowitz, M. Saraiya [at al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 118. - P. 4- 13.
136. Marginal and mixed-effects models in the analysis of human papillomavirus natural history data / X. Xue, S.J. Gange, Y. Zhong [at al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. - № 19. - P. - 159–169.
137. McCluggage W.G. New developments in endocervical glandular lesions / W.G McCluggage // *Histopathology.* – 2013. - № 62. – P. 138–160.
138. Management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. Practice Bulletin No. 140 / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 122. – P. 1338–67.

139. Milenkovic V. Reliability and relationship of colposcopic, cytological and histopathological findings in the diagnostic process / V. Milenkovic // *Vojnosanit. Pregl.* - 2012. – Vol. 69, № 10. – P. 869–873.
140. Optoelectronic method for detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer / D. Pruski, M. Przybylski, W. Kedzia [at al.] // *Opto–Electron. Rev.* – 2011. – Vol. 19, N 4. – P. 478–485.
141. Ostrowska K. Correlation of p16INK4A expression and HPV copy number with cellular FTIR spectroscopic signatures of cervical cancer cells / K. Ostrowska // *Analyst.* – 2011. – Vol. 136. - P.1365-1373.
142. Ozaki S. Biomarker expression in cervical intraepithelial neoplasia: potential progression predictive factors for low-grade lesions / S. Ozaki, Y. Zen, M. Inoue // *Hum. Pathol.* – 2011. - № 42. – P. 1007–1012.
143. p16 Immunoreactivity in unusual types of cervical adenocarcinoma does not reflect human papillomavirus infection / O. Houghton, J. Jamison, R. Wilson [at al.] // *Histopathology.* – 2010. - № 57. – P. 342–350.
144. p16/Ki-67 Dual-Stain Cytology in the Triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou Cytology / Dietmar Schmidt, Christine Bergeron, Karin J. Denton [at al.] // *Cancer Cytopathol.* – 2011. – Vol. 119. – P. 158–166.
145. p16INK4a is superior to high-risk human papillomavirus testing in cervical cytology for the prediction of underlying high-grade dysplasia / P. Samarawardana, D.L. Dehn, M. Singh [et al.] // *Cancer Cytopathol.* - 2010. –Vol. 118. – P.146-156.
146. Pap Testing and Sexual Activity Among Young Women in the United States / M. Saraiya, G. Martinez, K. Glaser [at al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2009. - Vol. 114. - P. 1213–1219.
147. Pettersson F.B. Cervical cancer in the screening era: who fell victim in spite of successful screening program / F.B. Pettersson, K. Hellman, R. Vaziri // *J Gynecol. Oncol.* – 2011. - № 22. – P. 76–82.
148. Philip E. Castle. Abuses in Human Papillomavirus DNA Testing / E. Philip // *Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 118, № 1. – P. 1–3.

149. Possibilities of electrical impedance tomography in gynecology / O.V. Trokhanova, Y.A. Chijova, M.B. Okhapkin [et al.] // Proceedings of 15th International Conference on Electrical Bioimpedance and 14th Conference on Electrical Impedance Tomography. - Germany. – 2013. – P. 37.
150. Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery / Y. Ueda, T. Enomoto, T. Miyatake [at al.] // *Reprod. Sci.* – 2009. - №16. – P. 1034-1039.
151. Pregnancy incidence and outcome among patients with cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study / I. Kalliala, A. Anttila, T. Dyba [at al.] // *BJOG.* - 2012. - № 119. – P. 227–235.
152. Prevalence and patient characteristics associated with CIN 3 in adolescents / A.E. Clements, C.A. Raker, A.S. Cooper [et al.] // *Am J Obstet. Gynecol.* – 2011. - № 204. – P. 128.e 1-7.
153. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis / H. De Vuyst, G.M. Clifford, M.C. Nascimento [at al.] // *Int. J Cancer.* – 2009. – Vol. 124. – P. 1626–36.
154. Prevalence of human papillomavirus antibodies in males and females in England / S. Desai, R. Chapman, M. Jit [at al.] // *Sex. Transm. Dis.* - 2011. - № 38. – P. 622–629.
155. Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model / I.M. De Kok, J. van Rosmalen, J. Dillner [et al.] // *BMJ.* - 2012. - Vol. 344. – P. 670.
156. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test / H.A. Katki, M. Schiffman, P.E. Castle [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2015. – Vol. 136. – P. 189–97.

157. Randall K. Gibb The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer / Randall K. Gibb, Mark G. Martens // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 2-11.
158. Randomised health services studies / M. Hakama, N. Malila, J. Dillner [at al.] // *Int J Cancer.* – 2012. – Vol. 131. – P. 2898-2902.
159. Randomized clinical trial of imiquimod: an adjunct to treating cervical dysplasia / D.R. Pachman, D.L. Barton, A.C. Clayton [et al.] // *Am. J Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 42. – P. 1-7.
160. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women / A.B. Moscicki, Y. Ma, C. Wibbelsman [at al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. - Vol. 116. – P. 1373–1380.
161. Reproducibility and repeatability of measuring the electrical impedance of the pregnant human cervix-the effect of probe size and applied pressure / Roobin P Jokhi, Vidita V Ghule, Brian H Brown [at al.] // *BioMedical Engineering OnLine.* – 2009. – Vol.8, N 10. – P. 1-11.
162. Results of HPV Typing in women of a reproductive age / V.N. Prilepskaya, N.M. Nazarova, D.V. Trofimov [at al.] // *HPV Associated Diseases and Cancer From Reality Now to the Future: abstarct book of EUROGIN.* - 2011.
163. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix / Alan G. Waxman, David Chelmow, Teresa M. Darragh [at al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 6. – P. 1465–1471.
164. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force / K.K. Vesco, E.P. Whitlock, M. Eder [at al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – № 155. – P. 698–705.
165. Risk Factors for Progression or Persistence of Squamous Intraepithelial Lesions Diagnosed During Pregnancy / .Montserrat Cubo-Abert, Cristina Centeno-Mediavilla, Patricia Franco-Zabala [at al.] // *J Low. Genit. Tract. Dis.* - 2012. – Vol. 16. - № 1. – P. 34–38.

166. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus–related gynecologic neoplasm / Abdulaziz M. Saleem, Jessica K. Paulus, Anne P. Shapter [et al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 117, № 3. – P. 643–649.
167. Risk of invasive cervical cancer in relation to clinical investigation and treatment after abnormal cytology: a population-based case–control study / L. Silfverdal, L. Kemetli, P. Spare'n [et al.] // *Int. J Cancer.* – 2011. - Vol. 129. - P. 1450–1458.
168. Role of Protein Biomarkers in the Detection of High-Grade Disease in Cervical Cancer Screening Programs / Charlotte A. Brown, Johannes Bogers, Shaira Sahebali [et al.] // *Journal of Oncology.* – 2012. –V. ? - P. 1-12.
169. Samarawardana P. p16INK4a is superior to high-risk human papillomavirus testing in cervical cytology for the prediction of underlying high-grade dysplasia / P. Samarawardana, D.L. Dehn, M. Singh // *Cancer Cytopathol.* - 2010. –Vol. 118. – P.146-156.
170. Sasieni P. Screening and adenocarcinoma of the cervix / P. Sasieni, A. Castanon, J. Cuzick // *Int. J Cancer.* – 2009. - № 125. - P.525–529.
171. Schiffman M. From Human Papillomavirus to Cervical Cancer / M. Schiffman, N. Wentzensen // *Obstet Gynecol.* - 2010. - Vol. 116, № 1. – P. 177-185.
172. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study / B. Andrae, T.M. Andersson, P.C. Lambert [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. e900.
173. Seroprevalence of antibodies against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in four continents: the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys / S. Vaccarella, S. Franceschi, G.M. Clifford [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2010. - № 19. – P. 2379–2388.
174. Short-term Outcome of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2: Considerations for Management Strategies and Reproducibility of Diagnosis / Ana Claudia Guedes, Luis Carlos Zeferino, Kari Juhani Syrjanen [et al.] // *ANTICANCER RESEARCH.* – 2010. - Vol. 30. – P. 2319-2324.
175. Shrivaya Govindappgari Cervical Neoplasia / Shrivaya Govindappgari, Maria B. Schiavone, Jason D. Wright // *Clin. Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 54, № 4. – P. 528–536.

176. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – Vol. 65. – P. 5–29.
177. Snijders P.J.F. Methods for HPV detection in exfoliated cell and tissue specimens / P.J.F. Snijders, D.A.M. Heideman, C.J.L.M. Meijer // *APMIS.* – 2010. - № 118. – P. 520–528.
178. Stanley M. HPV-immune response to infection and vaccination / M. Stanley // *Infect. Agent Cancer.* - 2010. - № 5. - P. 19.
179. Sun-Kuie Tay Cervical cancer in the human papillomavirus vaccination era / Sun-Kuie Tay // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2012. - Vol. 24, № 1. – P. 3-7.
180. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program / H. Beerman, E.B.L. van Dorst, V. Kuenen-Boumeester [at al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. - Vol. 112. - P. 572–576.
181. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia / L.S. Massad, J. Jeronimo, H.A. Katki [at al.] // *J. Low. Genit. Tract. Dis.* – 2009. – Vol. 13. - № 3. – P. 137-144.
182. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer / P.E. Castle, B. Fetterman, J.T. Cox [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 76-84.
183. The Becton Dickinson FocalPoint GS Imaging System: clinical trials demonstrate significantly improved sensitivity for the detection of important cervical lesions / D.C. Wilbur, W.S. Black-Schaffer, R.D. Luff [et al.] // *Am J Clin Pathol.* – 2009. – Vol. 132. – P. 767-775.
184. The clinical impact of using p16ink4 α immunochemistry in cervical histopathology and cytology: An update of recent developments / C. Bergeron, G. Ronco, M. Reuschenbach [at al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014.
185. The Clinical Meaning of a Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1 Biopsy / Philip E. Castle, Julia C. Gage, Cosette M. Wheeler [at al.] // *Obstet Gynecol.* - 2011. – Vol. 118. - P. 1222–1229.
186. The colposcopic feature ridge sign is associated with the presence of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and human papillomavirus 16 in young women / C.

- Scheungraber, U. Koenig, B. Fechtel [at al.] // J. Low Genit. Tract. Dis. – 2009. - № 13. – P.13–16.
187. The diagnostic accuracy of colposcopy in previously treated cervical intraepithelial neoplasia / E.L. Moss, K.K. Dhar, J. Byrom [at al.] // J. Low. Genit. Tract. Dis. – 2009. - № 13(1). – P. 5–9.
188. The Evolution of Cervical Screening and the Specialty of Obstetrics and Gynecology / David Chelmow, Alan Waxman, Joanna M. Cain [at al] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 119, № 4. – P. 695–699.
189. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations From the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology / Teresa M. Darragh, Terence J. Colgan, J. Thomas Cox [at al.] // J Low. Genit. Tract. Dis. – 2012. – Vol. 16, № 3. - P. 205-242.
190. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary / L.A. Wetta, K.S. Matthews, M.L. Kemper [at al.] // J Low. Genit. Tract. Dis. – 2009. - № 13. – P. 182- 185.
191. The New Technologies for Cervical Cancer Screening Study Cytology Group. Accuracy of Liquid-Based Cytology. Comparison of the Results Obtained Within a Randomized Controlled Trial (the New Technologies for Cervical Cancer Screening Study) and an External Group of Experts Cancer / M. Confortini, C. Bergeron, M. Desai [at al.] // Cancer (Cancer Cytopathol). - 2010. – Vol. 118. - P. 203-208.
192. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study / P. Dalla Palma, P. Giorgi Rossi, G. Collina [at al] // Am J Clin. Pathol. – 2009. - № 132. – P. 125–132.
193. The road ahead for cervical cancer prevention and control / J.E. Tota, A.V. Ramana-Kumar, Z. El-Khatib [at al.] // Curr. Oncol. – 2014. – Vol. 21(2). – P. 255-264.
194. The sensitivity and specificity of p16INK4a cytology vs. HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASCUS and LSIL Pap cytology

- results / K.J. Denton, C. Bergeron, P. Klement [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 134. – P. 12-21.
195. The state of the art of cancer control in 30 European countries in 2008 / J. Bastos, B. Pelereiro, J. Gouveia [et al.] // *Int. J Cancer.* – 2010. - № 126. - P. 2700–2715.
196. The Swede score: evaluation of a scoring system designed to improve the predictive value of colposcopy / J. Bowring, B. Strander, M. Young [at al.] // *J. Low. Gen. Tract. Dis.* – 2010. - № 14. – P. 301–305.
197. The Use of Molecular Markers (p16, Ki-67 and E-Cadherin) in Uterine Cervical Biopsies / Natália Gaspar Munhoz, Damaris Aparecida Rodrigues, Juliana Figueiredo Pedregosa [at al.] // *The Open Pathology Journal.* – 2009. –Vol. 3. – P. 10-17.
198. Three cases of vaginal radical trachelectomy during pregnancy / A. Sioutas, K. Schedvins, B. Larson [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. - № 121. – P. 420–421.
199. TOMBOLA Group. Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial // *BMJ.* – 2009. - № 339. - b2548.
200. TOMBOLA Group. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial // *BMJ.* - 2009. - № 339. – P. 1-11.
201. TOMBOLA Group. Options for managing low-grade cervical abnormalities detected at screening cost effectiveness study // *BMJ.* – 2009. - № 339. - b2549.
202. Trends of Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening at a Large Academic Cytology Laboratory / Darcy F. Phelan, John K. Boitnott, Douglas P. Clark [at al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 118, № 2. – P. 289–295.
203. Tsoumpou I p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis / I. Tsoumpou, M. Arbyn, M. Kyrgiou // *Cancer Treatment Rev.* – 2009. - № 35. – P. 210-220.

204. Unsatisfactory SurePath Liquid-based Papanicolaou Tests. Causes and Significance / Mariam Alsharif, Dan M. McKeon, H. Evin Gulbahce [at al.] // *Cancer (Cancer Cytopathol)*. - 2009. – Vol. 117. - P. 15–26.
205. Untypable human papillomavirus infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia among women with abnormal cervical cytology / A. Spinillo, B. Gardella, M. Roccio [at al.] // *J. Med. Virol.* – 2014. - №86 (7). – P. 1145-1152.
206. Usefulness of p16/Ki67 immunostaining in the triage of women referred to colposcopy / J. Ordi, A. Sagasta, M. Munmany [et al.] // *Cancer Cytopathol.* – 2014. – Vol. 122(3). – P.227-235.
207. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance / W.K. Huh, K.A. Ault, D. Chelmow [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 125. – P. 330–7.
208. Using Biomarkers as Objective Standards in the Diagnosis of Cervical Biopsies / Mary T. Galgano, Philip E. Castle, Kristen A. Atkins [at al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* - 2010. - № 34. – P. 1077–1087.
209. Value of p16(INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1 / M. Del Pino, S. Garcia, V. Fuste [at al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 201. – P. 488.e1–7.
210. Van Rosmalen J. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: cytology versus human papillomavirus DNA testing / Van Rosmalen J., de Kok I., van Ballegooijen M. // *BJOG.* – 2012. – №1. - P.1-11.
211. Variable Risk of Cervical Precancer and Cancer After a Human Papillomavirus–Positive Test / Philip E. Castle, Barbara Fetterman, Nancy Poitras [at al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. - Vol. 117, № 3. – P. 650–656.
212. Verification of the accuracy of cervical cytology reports in women referred for colposcopy / K. Papathanasiou, A. Daniilidis, I. Koutsos [at al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 187 - 190.
213. Villa LL. HPV prophylactic vaccination: the first years and what to expect from now / L.L. Villa // *Cancer Lett.* - 2011. - № 305. – P. 106–112.

214. Waldstrom M. Clinical performance of a Human Papillomavirus messenger RNA Test (Aptima HPV Assay) on residual material from archived 3-year-old PreservCyt samples with Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion / M. Waldstrom, D. Ornskov // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2011. - № 135. – P. 1052–1056.
215. WHO Human Papillomavirus Laboratory Network. The 2010 global proficiency study of human papillomavirus genotyping in vaccinology / C. Eklund, O. Forslund, K.L. Wallin [et al.] // J Clin. Microbiol. - 2012. - Vol. -50. - P. 2289–2298.
216. Zhang C.Y. Downregulation of p16ink4a inhibits cell proliferation and induces G1 cell cycle arrest in cervical cancer cells / C.Y. Zhang, W.L. Bao, H. Wang // Int. J. Mol. Med. – 2014. – Vol. 33(6). – P. 1577-1585.
217. Zur Hause H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application / Zur Hause H. // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – Vol. 2 (5). – P. 342-350.