

На правах рукописи

ЧИЖОВА ЮЛИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**ДИАГНОСТИКА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ
МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Троханова Ольга Валентиновна

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой репродуктивного
здоровья женщин ФГБОУ ВО
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Сафронова Маргарита Михайловна

доктор медицинских наук, доцент кафедры
акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО "Нижегородская
государственная медицинская
академия" Минздрава России

Кузнецова Ирина Александровна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России и на сайте: www.niimid.ru
Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки занимает второе место среди всех локализаций онкологических заболеваний органов репродуктивной системы, уступая только раку молочной железы (Г.Т. Сухих с соавт., 2012; С.И. Роговская с соавт., 2014). Эксперты прогнозируют увеличение заболеваемости и распространенности в отношении предраковых цервикальных заболеваний к 2020 году: в мире – на 40%, в развитых странах – на 11% (Т.Н. Бабнева с соавт., 2015), что диктует необходимость внедрения в практику новых диагностических технологий для выявления цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста (И.А. Кузнецова, 2003, 2013). 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 импедансный томограф (ГИТ), позволяющий получить качественное изображение, отражающее электропроводность тканей шейки матки.

Степень разработанности темы

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 величинам импеданса (Saurabh V Gandhi et al., 2006). В настоящее время есть данные по сравнению спектров поверхностных тканей шейки матки женщин с премалигнизированным и нормальным эпителием (Brown B.H et al., 2004, 2005), оценена эффективность выявления высокой степени цервикальных интраэпителиальных поражений методом биоимпедансной спектроскопии (Abdul S. et al., 2006), изучена диагностическая ценность биоимпедансной спектроскопии в комплементарном использовании с кольпоскопией (Tidy J.A. et al., 2013), оценена роль цервикальной импедансной спектроскопии в прогнозировании течения и исхода индуцированных родов (Roobin P Jokhi. et al., 2009).

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 научного 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 1A 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 1А 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.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе ГБУЗ ЯО «Областного перинатального центра», медицинского центра ООО «Гармония» г. Ярославля, ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области». Женщины обследованы согласно приказу МЗ РФ №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и приказу МЗ РФ №1187н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях шейки матки 0-IV стадии».

Проведено обследование 241 женщины репродуктивного возраста, которые составили 5 клинических групп: 1 группа – 63 женщины без патологии шейки матки (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 0 и 1А стадии (шифр МКБ-Х D06.0, D06.1). В клинических

группах выделены подгруппы с учетом фазы МЦ и консервативной направленности ведения женщин в возрасте до 30 лет.

Методы исследования:

1. Электроимпедансная томография.

Для визуализации тканей шейки матки использовалась электроимпедансная томография при помощи многочастотного 48-электродного гинекологического импедансного томографа и программного обеспечения, разработанных в ФГБУН Институте радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН. С целью реализации метода электроимпедансной томографии разработана измерительная система и алгоритм реконструирования изображений, которые позволяют, используя набор 48 электродов, располагающихся в виде двумерной матрицы на плоской поверхности, визуализировать статические распределения электропроводности среды (Корженевский А.В. и соавт., 2001, 2002, 2003, 2009).

При проведении электроимпедансной томографии шейки матки получение и обработка результатов проводятся на персональном компьютере, к которому подключается ГИТ. Во время обследования женщина располагается на гинекологическом кресле, после обнажения шейки матки в гинекологических зеркалах и удаления слизи стерильным тампоном, матрица с 48-электродами прижимается к влажной порции шейки матки. Два отводящих электрода (один – источник тока, второй – электрод измерителя разности потенциалов), после предварительного увлажнения кожи располагается на голени пациентки (рисунок 1).



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

Максимально полный контакт электродов измерительной головки с влажной порцией шейки матки контролируется картой электродов, отражающейся на экране персонального компьютера. Измеритель разности потенциалов подключается мультиплексором поочередно к каждому из 48 электродов

и производятся измерения. Визуализация измеряемых данных осуществляется на трех срезах с глубиной 2, 5, 8 мм от поверхности на двух частотах 10 и 50 кГц в масштабе реального времени. Передача данных и измерения происходят параллельно. Для выполнения полного цикла измерений требуется примерно 3 секунды (рисунок 2).

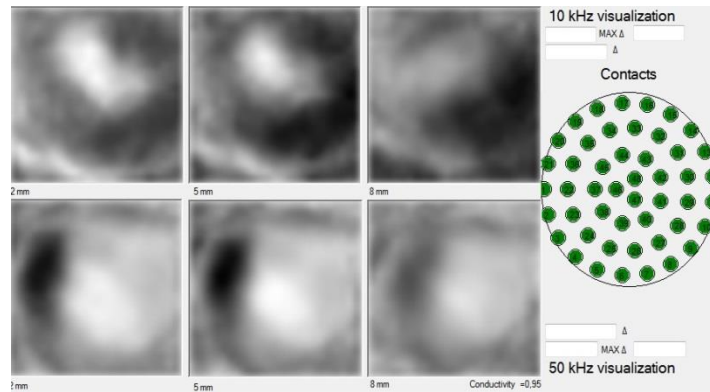


Рисунок 2 – Результат реконструкции трехмерного распределения относительной электропроводности в шейки матки в виде набора поперечных сечений. Глубина сечения возрастает слева направо. Светлые тона соответствуют большей электропроводности. В правом углу окна карта плохих контактов

После получения изображений проводится визуальная оценка томограмм и измерение показателей электропроводности на разной глубине сканирования. Значения электропроводности выражаются в условных единицах.

Для выявления цервикальной патологии перед выполнением электроимпедансной томографии всем женщинам проводилось обследование шейки матки, что позволило соблюдать четкие критерии включения в клинические группы. Электроимпедансная томография шейки матки проводилась у женщин репродуктивного возраста в первую и вторую фазы менструального цикла.

1. Методики клинико - лабораторного обследования

- Сбор анамнеза и гинекологический осмотр.
- Бактериоскопическое исследование с окрашиванием мазка по Грамму.
- Бактериологическое исследование материала, полученного из цервикального канала.
- Цитологическое исследование шейки матки (жидкостная методика).
- ПЦР-диагностика в режиме реального времени на ИППП (Ch. trachomatis, M. genitalium, N. gonorrhoeae, Tr. vaginalis, ВПЧ 16 и 18 типов).
- Иммуноцитохимическая оценка экспрессии ВПЧ-ассоциированного белка p16ink4a (CINtec Cytology Kit, MTM Laboratories, Германия).

2. Инструментальные методы

- Расширенная кольпоскопия выполнялась по стандартной методике при использовании кольпоскопа МК 200.
 - Прицельная биопсия и петлевая эксцизия с использованием радиоволнового хирургического генератора «Сургидрон ЕМС».
3. Статистическая обработка материала проводилась в программах STATISTICA, версия 10 и MedCalc версия 15.8.

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.

Степень достоверности и апробация работы

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены на: 11th International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography (Гейнсвилл, США, 2010); IV Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» под эгидой III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010» (Москва, 2010); XII Всероссийской школе-семинаре «Волновые явления в неоднородных средах» (Звенигород, 2010); 14th Conference on Electrical Impedance Tomography (Бат,

Германия, 2013); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2014); 15th International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography (Оттава, Канада, 2014); 16th International Conference on Electrical Bio-Impedance (Стокгольм, Швеция, 2016).

Личное участие автора. Самостоятельно проводила отбор пациенток в клинические группы, выполняла обследование пациенток, забор материала для лабораторных методов диагностики, расширенную кольпоскопию с прицельной биопсией или петлевой эксцизией, обследование пациенток гинекологическим электроимпедансным томографом, статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций.

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.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, включенных в перечень, рекомендованных ВАК РФ.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на большое количество публикаций, описывающих значимость различных эндо - и экзогенных факторов риска в возникновении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, полностью картина цервикального канцерогенеза до сих пор малоизучена (Г.Т. Сухих с соавт. 2012, С.И. Роговская с соавт., 2014).

О высоком распространении цервикальных неоплазий у курящих женщин свидетельствует ряд убедительных литературных данных (Сухих Г.Т. и соавт., 2012; Чиссов В.И., 2013; Matsumoto K., A. et al., 2010). По нашим данным, курящих женщин в подгруппах LSIL, HSIL в возрасте до и после 30 лет и пациенток в подгруппе рака было достоверно больше ($p < 0,01$, $p < 0,05$) в сравнении со здоровыми женщинами и пациентками с цервицитами. Курение повышало риск развития 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 в 2,8 раза (95% ДИ 1,3-5,5).

Наши данные о неблагоприятном влиянии наличия в анамнезе ИППП, неспецифических воспалительных заболеваний шейки матки и бактериального вагиноза согласуются с результатами многочисленных исследований (Бибнева Т.Н. и соавт., 2015; Gravitt P.E., 2011; Trotter H. et al., 2010). В контрольных подгруппах в возрасте до и после 30 лет частота встречаемости ИППП была достоверно ниже по сравнению с пациентками подгрупп цервицитов, LSIL, HSIL и цервикального рака для женщин старше 30 лет ($p < 0,01$). Наличие в анамнезе ИППП в возрастной группе после 30 лет повышало риск развития HSIL в 3,0 раза (95% ДИ 1,50-5,76). Перенесенные неспецифические воспалительные заболевания шейки матки и влагалища в возрасте до и после 30 лет достоверно чаще встречались у женщин в подгруппах цервицитов, LSIL, HSIL по сравнению с подгруппами контроля ($p < 0,01$, $p < 0,05$). У пациенток старше 30 лет риск развития HSIL увеличивался в 3,5 раза (95% ДИ 1,35-9,10). Эпизоды бактериального вагиноза у женщин до и после 30 лет в подгруппах цервицитов, LSIL, HSIL и рака шейки матки в анамнезе фиксировались достоверно чаще ($p < 0,01$), чем в контрольных подгруппах, повышая риск развития HSIL в 2,08 раза (95% ДИ 1,01-4,29) в возрастной группе после 30 лет.

Не вызывает сомнения, что персистенция ВПЧ ВКР является важнейшим фактором цервикальных неоплазий и рака шейки матки (Bello V.D. et al., 2009; Donders G.G. et al., 2009; Rijkaart D.C. et al., 2012). В нашем исследовании частота встречаемости ВПЧ 16 типа в анамнезе у пациенток в подгруппах цервицитов была достоверно ниже ($p < 0,01$) по сравнению с подгруппами LSIL, HSIL в возрастной группе до 30 лет, а также LSIL, HSIL и рака шейки матки в возрасте после 30 лет ($p < 0,01$). Отягощенный анамнез по ВПЧ 16 типа увеличивал риск в отношении HSIL в 3,14 раза (95% ДИ 1,28-7,67) в возрастной группе до 30 лет; у пациенток старше 30

лет в 2,36 раза (95% ДИ 1,16-4,77). Сочетанное инфицирование ВПЧ 16 и 18 типами как в возрастной группе до 30 лет, так и после 30 лет при воспалении было достоверно меньше ($p < 0,01$, $p < 0,05$), чем в подгруппах плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и цервикального рака в обеих возрастных группах.

Влиянию способов контрацепции на заболеваемость цервикальной патологией посвящено большое количество работ (Ковчур П.И., 2014; Сухих Г.Т., 2012). Прерванный половой акт благоприятствует проникновению ВПЧ ВКР и других ИППП через микротравмы, которые являются входными воротами для инфектов. По нашим данным: прерванный половой акт достоверно чаще ($p < 0,01$, $p < 0,05$) практиковали пациентки в возрасте до 30 лет в подгруппах цервицитов, LSIL, HSIL по сравнению с контрольной подгруппой, что повышало риск развития HSIL в 3,05 раза (95% ДИ 1,24-7,5). В возрасте старше 30 лет использование прерванного полового акта было достоверно реже ($p < 0,05$) в подгруппе контроля, чем в остальных подгруппах.

Количество пациенток с ранним половым дебютом в подгруппах контроля в обеих возрастных группах было достоверно меньше, чем в подгруппах с цервикальной патологией ($p < 0,01$). Ранний половой дебют повышал риск развития HSIL в 3,0 раза (95% ДИ 1,29-6,95) в возрастной группе до 30 лет. В возрастных группах до и после 30 лет число половых партнеров 4 и более достоверно чаще ($p < 0,01$) встречалось в подгруппах цервицитов, LSIL, HSIL и раке шейки матки по сравнению с подгруппами контроля, что увеличивало риск развития HSIL в 2,77 раза (95% ДИ 1,24-6,18) у пациенток в возрасте до 30 лет, а в возрастной группе после 30 лет в 2,75 раза (95% ДИ 1,24-6,18).

Признанным ко-фактором (Роговская С.И. с соавт., 2014; Insinga R.P. et al., 2009; Kalliala I. et al., 2012) в развитии цервикальных плоскоклеточных неоплазий является паритет с акцентом на число хирургических аборт и повторных родов, влияющих на состояние шейки матки, что согласуется с данными, полученными в нашем исследовании. Количество родов в возрастной группе до 30 лет в подгруппе контроля было достоверно меньше, чем в подгруппе HSIL ($p < 0,01$). У пациенток старше 30 лет в контрольной подгруппе количество родов (3 и более) было достоверно меньше ($p < 0,01$), чем в подгруппах цервицитов, LSIL, HSIL и раке шейки матки. Большое количество родов (3 и более) повышало риск развития HSIL в 2,1

раза (95% ДИ 1,12-4,19) у женщин старше 30 лет. Большое количество аборт (3 и более) в возрастной группе до и после 30 лет в подгруппах контроля встречалось достоверно реже, чем в подгруппах цервикальной патологии ($p < 0,01$). Количество аборт (3 и более) увеличивало риск развития HSIL в 3,8 раза (95% ДИ 1,93-7,27) у пациенток после 30 лет.

Для определения показателей электропроводности шейки матки у женщин в возрастных группах до и после 30 лет в разные фазы МЦ в норме, при цервицитах, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях легкой и тяжелой степеней, а также раке шейки матки 0 и 1А стадии проводилась электроимпедансная томография на частоте сканирования 50 кГц. Показатели средней электропроводности шейки матки во всех случаях оценивались на 3-х уровнях сканирования и в зоне трансформации и представлены в таблице 1.

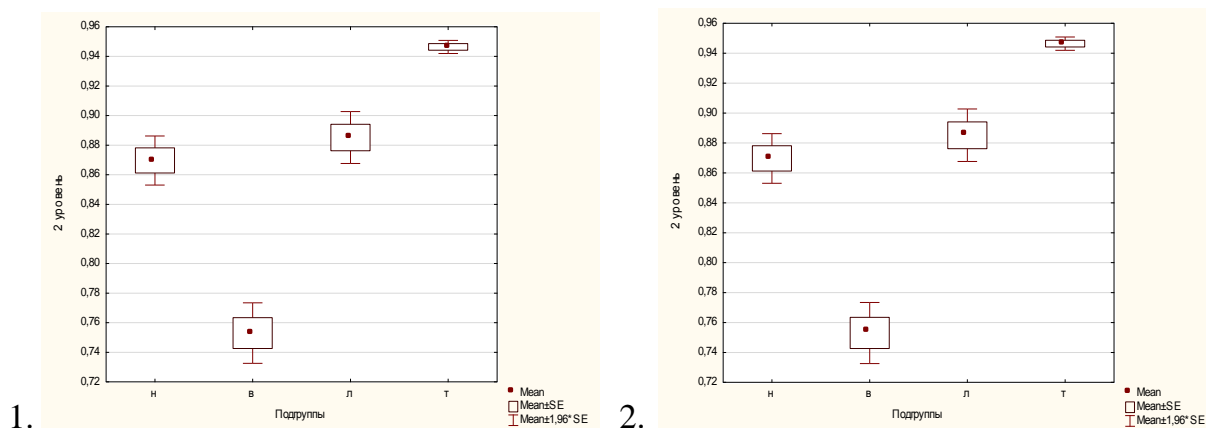
Таблица 1 – Сравнительная характеристика средних значений показателей электропроводности тканей шейки матки в норме и цервикальной патологии

Группы	Уровень сканирования		1 уровень (2 мм)	2 уровень (5 мм)	3 уровень (8 мм)	ЗТ (2 мм)
	Фаза МЦ/Возраст					
Группа контроля	1 фаза МЦ	До 30 лет. n = 33	0,917±0,05	0,869±0,05	0,852±0,07	1,084±0,08
		После 30 лет. n = 30	0,945±0,03	0,896±0,02	0,857±0,02	1,082±0,06
	2 фаза МЦ	До 30 лет. n = 33	0,949±0,06	0,903±0,04	0,885±0,04	1,024±0,05
		После 30 лет. n = 30	0,985±0,06	0,916±0,03	0,901±0,03	1,055±0,08
Группа цервицита	1 фаза МЦ	До 30 лет. n = 50	0,813±0,06*	0,753±0,07*	0,724±0,07*	1,103±0,05
		После 30 лет. n = 22	0,903±0,05	0,857±0,05	0,838±0,02	1,116±0,06
	2 фаза МЦ	До 30 лет. n = 50	0,909±0,03*	0,868±0,03*	0,843±0,03	1,028±0,08
		После 30 лет. n = 22	0,939±0,05	0,855±0,02*	0,822±0,01*	1,049±0,02
Группа LSIL	1 фаза МЦ	До 30 лет. n = 28	0,906±0,05	0,885±0,04	0,866±0,06	1,002±0,04*
		После 30 лет. n = 18	0,956±0,02	0,925±0,02	0,918±0,02*	1,065±0,04
	2 фаза МЦ	До 30 лет. n = 28	0,939±0,03	0,930±0,04	0,924±0,05	1,074±0,06
		После 30 лет. n = 18	0,980±0,01	0,967±0,03*	0,967±0,01*	1,141±0,03*

Группа HSIL	1 фаза МЦ	До 30 лет. n = 15	0,955±0,02	0,946±0,01*	0,949±0,02*	1,070±0,01
		После 30 лет. n = 18	1,006±0,06*	1,001±0,06*	0,986±0,06*	1,114±0,08
	2 фаза МЦ	До 30 лет. n = 15	0,988±0,09	0,980±0,11*	0,974±0,12*	1,127±0,07*
		После 30 лет. n = 18	1,087±0,07*	1,078±0,07*	1,089±0,07*	1,141±0,01*
Группы РШМ 0 и 1А стадий	1 фаза МЦ	Рак 0 стадии. n = 12	1,028±0,03*	1,016±0,03*	1,015±0,03*	1,181±0,04*
		Рак 1А стадии. n = 15	0,793±0,09*	0,720±0,09*	0,674±0,10*	0,907±0,03*
	2 фаза МЦ	Рак 0 стадии. n = 12	1,027±0,03	1,015±0,03*	1,013±0,03*	1,177±0,03*
		Рак 1А стадии. n = 15	0,798±0,08*	0,729±0,09*	0,672±0,10*	0,912±0,03*

Примечание: *- статистически значимая разница значений с контрольной группой (p<0,05)

Были изучены особенности электропроводности на 3-х уровнях сканирования и зоне трансформации при различной цервикальной патологии (цервицит, LSIL, HSIL, рак шейки матки 0 и 1А стадий) с учетом возраста и фазы МЦ. После чего проводился сравнительный анализ между показателями электропроводности всех клинических групп для выявления различий, которые могли бы использоваться в дифференциальной диагностике. Различия в показателях средней электропроводности в клинических группах у женщин до 30 лет и после 30 лет на 3-х уровнях сканирования в 1 фазу МЦ представлен на рисунке 3.



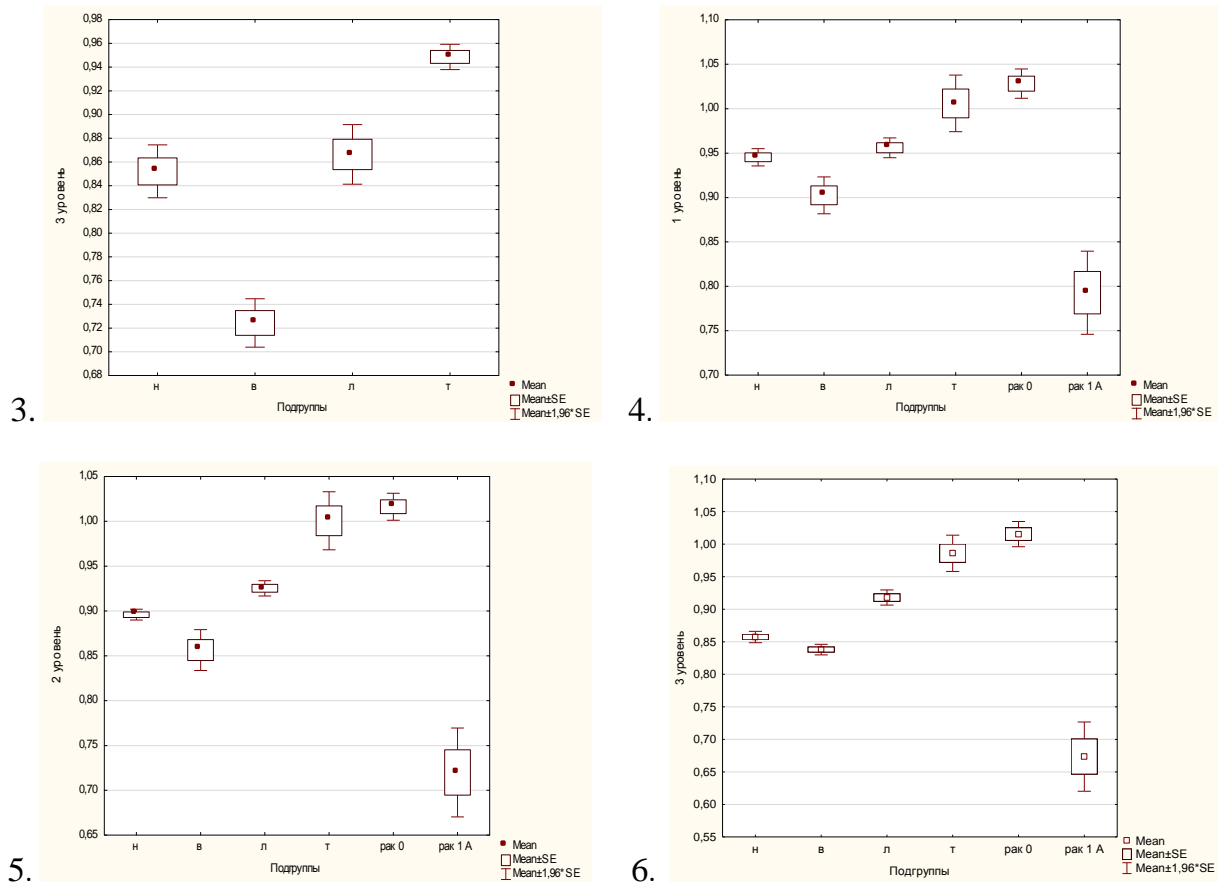


Рисунок 3 – Показатели средней электропроводности в клинических группах у женщин до 30 лет (1, 2, 3) и после 30 лет (4, 5, 6) на 3-х уровнях сканирования в 1 фазу МЦ. н - подгруппа контроля, в - подгруппа цервицита, л - подгруппа LSIL, т - подгруппа HSIL, рак 0 - подгруппа cancer in situ, рак 1А – подгруппа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

Различия показателей электропроводности в клинических группах у женщин в возрастных группах до и после 30 лет на 3-х уровнях сканирования во 2 фазу МЦ и в зоне трансформации имеют одинаковые закономерности с 1 фазой МЦ.

Таким образом, после комплексной оценки показателей электропроводности в норме и цервикальной патологии (цервицитах, LSIL, HSIL и раке шейки матки 0 и 1А) на 3-х уровнях сканирования и в зоне трансформации у пациенток в возрастных группах до и после 30 лет полученные достоверные различия ($p < 0,01$, $p < 0,05$) позволили сделать предположение о их диагностической значимости для конкретных нозологических форм. С целью повышения диагностической мощности, в отношении выявления цервикальной патологии (цервицита, LSIL, HSIL и рака шейки матки 0 и 1А стадии), выполнено объединение показателей электропроводности, полученных на 3-х уровнях сканирования и в зоне трансформации с вычислением интегрального показателя при помощи метода логистической регрессии. В результате чего, мы

получили ряд моделей с высокой диагностической ценностью, что позволило сделать заключение, что метод электроимпедансной томографии может использоваться в 2-х основных направлениях: на этапе первичного осмотра у гинеколога для формирования групп риска по наличию цервикальной патологии и в составе комплексного дифференциально-диагностического алгоритма.

Для пациенток до 30 лет наибольшая диагностическая ценность отмечена у модели, имеющей следующие характеристики ($AUC=0,797$; $Se=100\%$; $Sp=87,88\%$, $AC>1,04$), созданной для выявления HSIL во 2 фазу МЦ, что является важным, т.к. данное патологическое состояние требует активной тактики ведения пациентки, даже несмотря на молодой возраст пациенток, по причине высокого процента прогрессии.

Для пациенток старше 30 лет наибольшая диагностическая ценность отмечена у моделей, созданных для выявления рака 0 стадии ($AUC=0,888$; $Se=100\%$; $Sp=66,67\%$, $AC>1,1$) и 1A стадии ($AUC=1,0$; $Se=100\%$; $Sp=100\%$, $AC\leq 0,95$) в 1 фазу МЦ и во 2 фазу МЦ ($AUC=0,930$; $Se=81,82\%$; $Sp=86,67\%$, $AC>1,14$) и ($AUC=0,993$; $Se=92,86\%$; $Sp=100\%$, $AC\leq 0,95$) соответственно. Для HSIL модель также показала хорошее качество, но с меньшими оперативными характеристиками для 1 фазы МЦ ($AUC=0,740$; $Se=100\%$; $Sp=56,67\%$, $AC>1,04$), а для 2 фазы МЦ ($AUC=0,787$; $Se=100\%$; $Sp=70\%$, $AC>1,11$).

В возрастной группе до 30 лет при наличии воспалительных изменений на шейке матки наибольшая диагностическая ценность отмечена у модели, созданной для выявления LSIL ($AUC=0,945$; $Se=100\%$; $Sp=76,09\%$, $AC\leq 1,05$) в 1 фазу МЦ, также хорошее качество продемонстрировала модель для HSIL ($AUC=0,707$; $Se=100\%$; $Sp=65,22\%$, $AC\leq 1,08$), как в 1 фазу, так и во 2 фазу МЦ ($AUC=0,770$; $Se=100\%$; $Sp=43,48\%$, $AC>1,03$). Предложенная модель имеет большую клиническую значимость, так как в условиях наличия воспалительного компонента метод электроимпедансной томографии позволяет дифференцировать LSIL и HSIL.

Для пациенток старше 30 лет наибольшая диагностическая ценность отмечена у модели, созданной для выявления LSIL ($AUC=1,0$; $Se=100\%$; $Sp=100\%$, $AC>1,08$), HSIL ($AUC=1,0$; $Se=100\%$; $Sp=100\%$, $AC>1,08$), цервикального рака 0 стадии ($AUC=1,0$; $Se=100\%$; $Sp=100\%$, $AC>1,08$) и 1A стадии ($AUC=1,0$; $Se=100\%$; $Sp=100\%$, $AC\leq 0,96$) во 2 фазу МЦ. В 1 фазу МЦ хорошее качество показали модели для выявления LSIL ($AUC=0,740$; $Se=60\%$; $Sp=90\%$, $AC\leq 1,05$), рака 0 стадии ($AUC=0,816$;

Se=100%; Sp=55%, AC>1,07) и 1A стадии (AUC=1,0; Se=100%; Sp=76,09%, AC≤0,95). В 1 фазу МЦ модель HSIL оказалась несостоятельной, именно по этой причине целесообразно использовать метод у пациенток во 2 фазу МЦ, так как дифференциальные возможности в этот период выражены максимально.

Высокие показатели специфичности (76,8-100%) позволяют использовать метод электроимпедансной томографии в составе комплексного обследования в качестве дополнительного инструмента у пациенток с цитологическими заключениями «LSIL» и «HSIL». Наибольшая дифференциально-диагностическая ценность модели выявлена у пациенток в возрастной группе до 30 лет для HSIL (AUC=1,0; Se=100%; Sp=100%, AC>1,05) 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 метода электроимпедансной томографии позволит подтвердить диагноз LSIL или выявить облигатный предрак (HSIL).

У пациенток в возрасте старше 30 лет наибольшая дифференциально-диагностическая мощность модели выявлена для рака 0 стадии (AUC=0,982; Se=90,91%; Sp=100%, AC>1,11) и 1A стадии (AUC=1,0; Se=100%; Sp=100%, AC≤0,95) в 1 фазу МЦ и для цервицита (AUC=1,0; Se=100%; Sp=100%, AC>1,08), рака 0 стадии (AUC=0,806; Se=54,55%; Sp=100%, AC>1,18) и 1A стадии (AUC=1,0; Se=100%; Sp=100%, AC≤0,96) во 2 фазу цикла. Таким образом, на втором этапе обследования, когда пациентка приходит с результатами цитологического исследования «LSIL», выполнение метода электроимпедансной томографии как в 1 фазу, так и во 2 фазу МЦ в комплексном обследовании позволяет исключить наличие цервикального рака 0 и 1A стадии.

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. В возрастной группе до 30 лет отличное качество у модели, созданной для выявления LSIL (AUC=1,0; Se=100%; Sp=100%, AC>1,05) в 1 фазу МЦ. Для пациенток в возрасте старше 30 лет отличное качество продемонстрировали модели с раком 1A стадии (AUC=1,0; Se=100%; Sp=100%, AC≤0,95) в 1 фазу МЦ и во 2 фазу для

цервикита ($AUC=1,0$; $Se=100\%$; $Sp=100\%$, $AC>1,08$). Следовательно, на этапе вторичной диагностики после получения результатов цитологического исследования – «HSIL», метод электроимпедансной томографии позволяет диагностировать cancer in situ и рак 1A стадии, что требует немедленного гистологического подтверждения и формирования дальнейшей тактики ведения.

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 3) и алгоритм ведения пациенток с LSIL (рисунок 4) в первую фазу менструального цикла у женщин репродуктивного возраста в зависимости от полученных показателей электропроводности при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки.

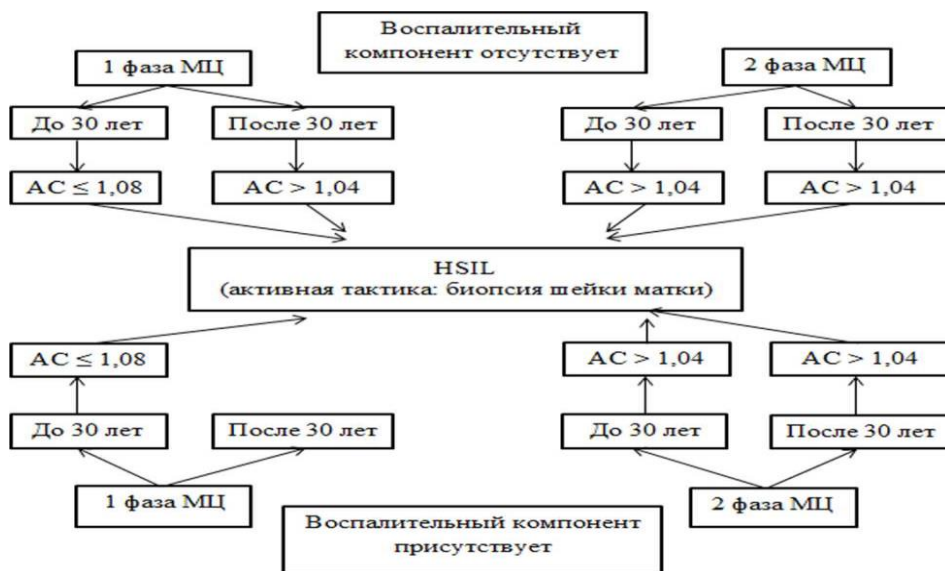


Рисунок 3 – Диагностический алгоритм выявления HSIL при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки



Рисунок 4 – Дифференциально – диагностический алгоритм ведения LSIL при использовании метода электроимпедансной томографии шейки матки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Возможности метода электроимпедансной томографии в диагностике преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки / **Ю.А. Чижова**, О.В. Троханова, М.В. Хитров, М.Б. Охалкин, М.Д. Брянцев // Врач-аспирант: Научно-практический журнал. – 2015. – № 6.2(73). – С. 225-233.
2. Контроль за эффективностью лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий методом электроимпедансной томографии / **Ю.А. Чижова**, О.В. Троханова, М.В. Хитров, М.Д. Брянцев // Медицинский совет. – 2015. – № 11. – С. 84-94.
3. Возможности электроимпедансной томографии для диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки / **Ю.А. Чижова**, О.В. Троханова, М.Б. Охалкин // Хирург: Ежемесячный научно-практический журнал. – 2012. – № 5. – С. 42-46.
4. Электроимпедансная томография – метод диагностики и контроля за эффективностью лечения воспалительных заболеваний шейки матки / О.В. Троханова, М.В. Хитров, М.Д. Брянцев, **Ю.А. Чижова**, Т.С. Туйкин, А.В. Корженевский // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2016. – № 2. – С. 14-26.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов

1. Использование электроимпедансной томографии в гинекологии: первые результаты / **Ю.А. Чижова**, О.В. Троханова, М.Б. Охалкин, А.В. Корженевский, Т.С. Туйкин // Сборник материалов III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». – М., 2010. – Т. 4. – С. 452-455.
2. Определение онкомаркера p16ink4a при наличии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и раке шейки матки / **Ю.А. Чижова**, О.В. Троханова, О.Н. Сутугина, М.А. Григорьева // Журнал научных публикация аспирантов и докторантов. – 2015. – № 11. – С. 105-111.
3. Особенности электропроводности шейки матки при воспалительных заболеваниях / **Ю.А. Чижова**, О.В. Троханова, М.В. Хитров, М.Д. Брянцев // Журнал научных публикация аспирантов и докторантов. – 2014. – № 1. – С. 169-174.
4. Possibilities of electrical impedance tomography in gynecology / **Y.A. Chijova**, O.V. Trokhanova, M.B. Okhapkin, A.V. Korjnevsky, T.S. Tuykin // Proceedings of 15th International Conference on Electrical Bioimpedance and 14th Conference on Electrical Impedance Tomography. – Germany, 2013. – P. 37.
5. Use of of electrical impedance tomography for the diagnosis of precancerous diseases and cancer of the cervix / **Y.A. Chijova**, O.V. Trokhanova, V.A.Cherepenin, A.V. Korjnevsky, T.S. Tuykin // Proceedings of 15th International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography. – Canada, 2014. – P. 66.
6. Using of electrical impedance tomography for diagnostics of the cervix uteri diseases / **Y.A. Chijova**, O.V. Trokhanova, M.B. Okhapkin, A.V. Korjnevsky, T.S. Tuykin // Journal of

Physics: Conference Series. – 2010. – Vol. 224, № 1. – P. 4 [Electronical resource]. URL: <http://iopscience.iop.org/1742-6596/224/1/012070>.

7. EIT diagnosis of pre- and microinvasive cervical cancer / **Y.A. Chijova**, O.V. Trokhanova, M.V. Hitrov, T.S. Tuykin, A.V. Korjenevsky // Proceedings of 16th International Conference on Electrical Bio-Impedance and 17th Conference on Electrical Impedance Tomography. – Sweden, 2016. – P. 145.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ЗТ – зона трансформации

МЦ – менструальный цикл

ПЦР – полимеразная цепная реакция

АС – ассоциативный критерий

AUC – площадь под кривой

HSIL – высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

LSIL – низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

Se – чувствительность

Sp – специфичность