

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ВАХАБОВА Гюлар Асиф кызы  
СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ  
МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

14.01.01 — Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Качалина Татьяна Симоновна

Иваново, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез и клиническое течение папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.....	14
1.2. Методы диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ .....	25
1.3. Профилактика ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней цервикальных заболеваний.....	42
1.4. Методы лечения ВПЧ-индуцированной патологии шейки матки.....	47
1.5. Течение гестационного процесса и родов после лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии .....	54
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Контингент исследуемых женщин.....	58
2.2. Лабораторные методы исследования .....	59
2.2.1. Исследование микробиоценоза нижнего отдела генитального тракта.....	59
2.2.2. Цитологическое исследование .....	59
2.3. Инструментальные методы исследования.....	62
2.3.1. Кольпоскопическое исследование .....	62
2.3.2. Оптическая когерентная томография .....	63
2.3.3. Ультразвуковое исследование шейки матки.....	68
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования.....	70

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК.....	72
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	84
4.1. Лабораторные методы исследования у беременных, пролеченных по поводу различной ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии.....	84
4.1.1. Характеристика биоценоза нижнего отдела генитального тракта ....	84
4.1.2. Результаты цитологического исследования.....	87
4.2. Анализ инструментальных методов исследования у обследованных пациенток .....	90
4.2.1. Расширенная кольпоскопия .....	90
4.2.2. Оптическая когерентная томография в оценке состояния цервикального эпителия во время беременности .....	93
4.2.2.1. ОКТ-исследование шейки матки у беременных.....	93
4.2.2.2. Эффективность ОКТ-кольпоскопии в комплексном обследовании цервикального эпителия во время беременности .....	96
4.2.3. Эхографическая оценка состояния шейки матки у беременных .....	97
4.3. Течение беременности и родов после лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии .....	99
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	103
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность научного исследования

Согласно статистике, папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых распространенных ИППП в мире: по различным данным ею поражено от 440 до 630 млн. человек [13,59,157,234,247,276]. Роль вируса папилломы человека в генезе рака шейки матки (РШМ), его значительная контагиозность и распространенность, а также возможность профилактики, ранней диагностики и лечения вызванных им заболеваний в настоящее время не вызывают сомнений [163]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов вирусов имеют наивысший онкогенный потенциал (ESMO) [261].

ВПЧ ответственен практически за все случаи развития рака шейки матки, который является одной из основных причин смерти больных злокачественными опухолями женщин в возрасте от 15 до 40 лет [148].

РШМ наиболее часто регистрируется у женщин 40-59 лет и составляет 55% от всех заболевших [212]. Особого внимания заслуживает факт значительного роста РШМ у пациенток репродуктивного возраста: у женщин до 40 лет на 64,2%, число пациенток в возрасте от 20 до 40 лет увеличилось на 41,21 %, а рост злокачественной цервикальной патологии в группе женщин моложе 29 лет составляет 150 % [16,25,27,90,94,107,144,160,166,196,212].

Учитывая возрастной состав заболевших, злокачественные заболевания шейки матки чаще других опухолей диагностируют у беременных [18,82,195,242]. Таким образом, значительное омоложение данной патологии представляет реальную угрозу для репродуктивного потенциала [136,212].

Обнаружено, что ВПЧ оказывает негативное влияние на процессы имплантации и плацентации, приводя к спонтанным абортам [81]. Установлен также интранатальный механизм заражения детей за счет аспирации цервикального и вагинального секретов ВПЧ-позитивных матерей с развитием папилломатозного поражения гортани [18,120].

Несмотря на то, что ВПЧ обнаруживают в амниотической жидкости, риск его перинатальной передачи оценивается как низкий. ВПЧ может передаваться трансплацентарно (от матери ребенку через плаценту во время беременности) и интранатально (во время родов, в том числе при родоразрешении путём операции кесарева сечения) [37,41,303].

По мнению некоторых авторов, беременность может являться фактором риска развития ПВИ или приводить к увеличению репликации и персистенции вируса папилломы человека [18]. Возможно, это связано с тем, что эстрогены и прогестерон увеличивают экспрессию ВПЧ в цервикальном канале, а также способствуют клеточной пролиферации и канцерогенезу, являясь кофакторами вирусного канцерогенеза.

На поверхности опухоли располагаются рецепторы к эстрогенам и прогестерону (estrogen receptor=ER, progesterone receptor=PR), которые являются белковыми молекулами [302]. Данные о роли ER в инициации карциномы шейки носят противоречивый характер. В исследованиях показаны статистически значимые тенденции снижения ESR1 с ростом злокачественности новообразования и ЦИН [258], а потеря ESR1 способствует прогрессии ЦИН и РШМ [294].

J. Monsonego [et al.] (1993), определяли концентрацию гормональных рецепторов в тканях здоровой шейки матки, а также при различной патологии: ЦИН, плоскоклеточном РШМ, ПВИ, остроконечных кондиломах. Было обнаружено, что при РШМ имеется очень мало рецепторов, при высоких степенях ЦИН, ПВИ – очень высокий уровень прогестероновых рецепторов, а при кондиломах, вызванных ВПЧ 6-го и 11-го типов, определялось много эстрогеновых рецепторов. Полученные данные позволили авторам предположить, что прогестерон является кофактором ЦИН [260], так как прогестерон усиливает способность ДНК ВПЧ вызывать трансформацию клеток. Учёные полагают, что повреждения, вызванные вирусом папилломы, усугубляются во время беременности, а риск возникновения РШМ возрастает, когда содержание прогестерона достигает

высокого уровня. Эстрогены, воздействуя на рецепторы прогестерона, увеличивают экспрессию вируса папилломы человека.

Основная задача при обследовании больных с вирусными поражениями шейки матки заключается в выявлении преинвазивных интраэпителиальных неоплазий, стоимость лечения которых значительно меньше, чем инвазивного рака шейки матки, а возможность использования органосберегающих лечебных методик у молодых пациенток обеспечивает сохранение репродуктивной функции [45,88].

Стратегия вторичной профилактики РШМ заключается в раннем выявлении доброкачественной и предраковой ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. Особую трудность представляет диагностика и лечение латентной и субклинической форм ВПЧ-инфекции, связанных с персистенцией вируса в сопредельных тканях, которые часто сосуществуют с клинически манифестированными состояниями цервикального эпителия, предрасполагая к рецидивам после удаления видимого очага опухоли. Именно на этой стадии патологического процесса традиционные методы диагностики проявляют недостаточную эффективность [12,23,146,163,165,207,234,247].

Установленный диагноз доброкачественной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки также далеко не всегда определяет дальнейшую тактику ведения пациенток [149,155]. В то время, как ряд авторов обосновывает наблюдательную тактику значительной вероятностью (в 41-60% случаев) спонтанного регресса ВПЧ [161,328], другие настаивают на деструктивном лечении, последствия которого считают незначительными в сравнении с риском пропуска РШМ [5,126]. Однако, очевидно, что инвазивные лечебно-диагностические процедуры необходимо свести к минимуму в группе женщин репродуктивного возраста, так как их наличие в анамнезе по различным данным [57,110,138] осложняет течение беременности и родов более чем у 50% женщин и ставит под сомнение вопрос о сохранении у них полноценной детородной функции после

физиохирургического воздействия. Репродуктивное здоровье населения является значимой медико-социальной проблемой, непосредственно влияющей на национальную безопасность, поскольку детородная функция – важнейший интегральный показатель здоровья женщины, определяющий качество ее жизни, потомства и общества в целом [178].

### **Степень разработанности темы**

В современной литературе имеются лишь единичные сведения о состоянии шейки матки во время беременности после различных методов лечения вирус-ассоциированной цервикальной патологии, а также противоречивы данные о возможности ее рецидивов на фоне гестационного процесса.

Одни авторы считают, что хирургическое лечение не приводит к серьезным осложнениям [299], другие отмечают неблагоприятное влияние манипуляций на их течение [29,353].

Ряд исследований были направлены на изучение характера возникающих повреждений в тканях шейки матки и исследование ее функции после проведенного деструкционного и эксцизионного лечения. Так, данные, опубликованные как в отечественной, так и в зарубежной литературе, касающиеся течения беременности и родов после криодеструкции опухолей шейки матки, свидетельствуют о том, что криотерапевтическое воздействие на шейку матки исключает ее рубцовые изменения и не оказывает существенного влияния на течение беременности, родов и состояние плода [21].

Исследование состояния шейки матки и особенностей беременности и родов после лазерного воздействия, используемого при лечении предраковых заболеваний шейки матки, также указывают на сохранение её функции, нормальное течение беременности и родов [326].

Шипуржицкая З.И. с соавт. (1985) провели клинико-статистический анализ 537 историй родов после диатермокоагуляции и диатермоэксцизии

шейки матки. По данным авторов, лечение не оказало отрицательного влияния на генеративную функцию. Однако, течение беременности осложнилось поздним токсикозом в 11,2% случаев, анемией – в 4,9%, перенашиванием – в 4,3%, угрозой невынашивания – в 7,7%, аномалиями родовой деятельности, потребовавшими родовозбуждения – у 23,1% женщин [24].

Магафуров Р.Ф. с соавт. (1988) отмечали, что нередко после лечения методом диатермокоагуляции в тканях шейки матки наступают изменения, которые способствуют появлению акушерской патологии во время беременности и родов: возрастает количество аномалий прикрепления и расположения плаценты, дистонии и ригидности шейки матки, несвоевременного излития околоплодных вод, слабой родовой деятельности, увеличивается процент перинатальной патологии, осложнений в последовом и раннем послеродовом периодах [98].

В работах, посвященных изучению влияния ампутации шейки матки на течение беременности и родов, отмечено, что последняя приводит к формированию истмико-цервикальной недостаточности. Имеют место и другие осложнения, такие как: стеноз цервикального канала, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, дистония шейки матки в родах и т.д. [6].

Суммируя вышеизложенное, очевидно, что инвазивная диагностика должна быть сведена к минимуму в группе женщин репродуктивного возраста, так как по данным Подистова Ю.И. [138] и Ивановой М.Н. [57] более, чем у половины женщин с любыми инвазивными вмешательствами на шейке матки в анамнезе, осложняется течение беременности и родов.

Возможность сохранения фертильности является основным вопросом у пациенток репродуктивного возраста с плоскоклеточными изменениями высокой степени и микроинвазивной карциномой, когда при отсутствии рецидива беременность допускается через 2-3 года после лечения [196].

В доступной литературе имеются единичные данные об изменениях



шейки матки во время беременности после лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии [22, 55, 126]. В данных работах представлены схемы комплексного кольпоскопического и цитологического обследования и наблюдения беременных женщин с изменениями на шейке матки.

Проведение настоящего исследования было продиктовано безусловной значимостью проблемы ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии, необходимостью выбора оптимальных способов выявления заболеваний шейки матки у беременных, и неоднозначностью мнений относительно мониторинга шейки матки во время беременности у женщин, пролеченных ранее по поводу вирус-индуцированных цервикальных состояний.

**Цель научного исследования** - повысить эффективность диагностики ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у беременных после различных методов лечения цервикальной интраэпителиальной патологии путем включения в комплексное обследование ОКТ-кольпоскопии.

#### **Задачи научного исследования**

1. Провести сравнительную оценку цервикального эпителия у беременных после различных методов лечения доброкачественных вирусных поражений шейки матки.
2. Изучить состояние эпителия шейки матки у беременных, перенесших физиохирургическое лечение по поводу тяжелых интраэпителиальных неоплазий.
3. Выявить эффективность ОКТ-кольпоскопии в оценке цервикального эпителия во время беременности.
4. Проанализировать течение гестационного процесса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки в зависимости от тяжести интраэпителиальных поражений и методов лечения.

## **Научная новизна исследования**

Установлено, что состояние цервикального эпителия у беременных после консервативного и деструктивного лечения доброкачественных вирусных поражений шейки матки и физиохирургического лечения тяжелых интраэпителиальных поражений не зависит от метода лечения, проведенного в прегравидарном периоде и не ухудшается с течением гестационного процесса.

Выявлено, что основную роль в изменении состояния слизистой шейки матки играет ВПЧ-статус пациентки на момент наступления беременности.

Установлено, что включение ОКТ-кольпоскопии в комплексное обследование женщин, пролеченных ранее по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, позволяет повысить эффективность выявления изменений цервикального эпителия во время беременности (чувствительность и специфичность метода составляет 89,3% и 88,9%, диагностическая точность - 89,1%).

## **Теоретическая и практическая значимость**

В результате проведенного исследования установлено, что изменения цервикального эпителия у беременных, пролеченных ранее по поводу интраэпителиальных поражений шейки матки, связаны с персистенцией ВПЧ, не зависят от метода лечения, проведенного в прегравидарном периоде и не ухудшаются с течением гестационного процесса.

Практическая значимость исследования заключается в том, что включение ОКТ-кольпоскопии в комплексную оценку состояния шейки матки у беременных повышает эффективность выявления ВПЧ-индуцированных изменений экзоцервикса после лечения цервикальных интраэпителиальных поражений (чувствительность и специфичность метода составляет 89,3% и 88,9%, диагностическая точность - 89,1%).

Предложен способ оценки состояния шейки матки у беременных после лечения ВПЧ - ассоциированной цервикальной патологии. По результатам исследования подана заявка на патент РФ на изобретения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Беременность не оказывает отрицательного влияния на состояние цервикального эпителия у женщин, пролеченных ранее по поводу ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.
2. Включение ОКТ-кольпоскопии в комплексную оценку состояния шейки матки у беременных повышает эффективность диагностики ВПЧ-ассоциированных изменений экзоцервикса после различных методов лечения цервикальной интраэпителиальной патологии.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» и используются при проведении практических занятий и чтении лекций студентам лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, интернам и клиническим ординаторам. Материалы работы включены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России и преподаются врачам акушерам-гинекологам на циклах специализированного усовершенствования по патологии шейки матки и кольпоскопии.

### **Личное участие автора**

Автором лично проводилось комплексное обследование и клиническое динамическое наблюдение за 120 беременными, пролеченными в прегравидарном периоде по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки; оформление и ведение документации; анализ

результатов лабораторных и инструментальных исследований, течения гестационного процесса и родов; статистическая обработка полученных данных.

### **Апробация диссертации**

Основные результаты диссертационного исследования доложены на Всероссийских Конгрессах с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы», Москва, 2013 и 2014 годы; International Multidisciplinary Congress EUROGIN 2013 «HPV at a crossroads: 30 years of research and practice». Italy, Florence 3-6 November, 2013; VII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии», Сочи 6-9 сентября 2014г.; XV Всероссийском форуме «Мать и дитя», Москва, 23-26 сентября 2014г. и 14-16 апреля 2016г.; межрегиональной конференции "Современные методы диагностики и лечения акушерской и гинекологической патологии", Нижний Новгород, 22-23 ноября 2017г. Апробация работы состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» (протокол №9 от 18.04.18г.), заседании проблемной комиссии «Хирургические болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» (протокол №62 от 24.04.18г.)

### **Публикации**

По теме диссертации подана заявка на патент РФ на изобретения и опубликовано 12 печатных научных работы, в том числе 9 работ в рецензируемых научных журналах, определенных списком ВАК Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения; пяти глав, которые включают обзор литературы, материалы и методы исследования, клиническую характеристику обследованных пациенток, результаты собственных исследований,

обсуждение полученных результатов; выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 338 литературных источников, из них 221 отечественных и 117 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 8 рисунками.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез и клиническое течение папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки

Одним из факторов, негативно влияющих на генеративную функцию женщины, являются воспалительные процессы репродуктивной системы, вызванные инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Так, по данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 300 млн. случаев урогенитальных инфекций, которые в 60-70% случаев поражают нижний отдел полового тракта [39,96,168].

На сегодняшний день одной из самых распространенных ИППП в мире является папилломавирусная инфекция (ПВИ) [13,19,59,311,338], которой инфицировано от 20 до 60% сексуально активного населения [247,323], при этом на гинекологическую практику приходится 44,3% [161]. Так, при исследованиях, проводимых в нашей стране, вирус папилломы человека (ВПЧ) обнаружен у 40-50% молодых женщин [61].

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, пик распространенности ПВИ у женщин наблюдается в возрасте 18-24 лет, при этом частота выявления ПВИ у женщин в возрасте до 24 лет в 2 раза выше, чем у женщин в возрасте старше 35 лет [151,157].

ДНК ВПЧ определяется у 3-10% здоровых женщин, у 50-80% больных аногенитальными бородавками, у 12-35% женщин с доброкачественными поражениями слизистой оболочки шейки матки. Так, у женщин с эктопией шейки матки она диагностируется в 32,4% случаев, с лейкоплакией – в 56,0% с другими ИППП – в 64,9%; при полипах цервикального канала – в 38,8%. Наличие ДНК ВПЧ у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями достигает 90-95,5%; у больных внутриэпителиальными карциномами 58-89%, преимущественно на ранних стадиях развития. [1,38,94,163,212].

Частота выявляемости ДНК ВПЧ у женщин в мире вариабельна в зависимости от региона и составляет до 22% – в Африке, до 20% – в Южной Америке, до 11% – в Северной Америке, до 8% – в Европе, до 8% – в Азии [235].

Риск заражения ВПЧ сексуально-активных лиц в течение жизни составляет 20-60% [61,130]. Согласно данным зарубежных исследователей в течение 2-3 лет после сексуального дебюта 50-80% женщин являются инфицированными ВПЧ [276, 298].

По данным ВОЗ (2012), у большинства носителей папилломавирусной инфекции и происходит самостоятельная элиминация вируса, около 10% пациентов имеют клинические проявления, в том числе рак шейки матки (РШМ). Эпидемиологические исследования сообщают о 10 млн. ежегодно регистрируемых CIN/CIS в мире, тем не менее, очевидно, что в связи с ограниченными скрининговыми мероприятиями истинное количество данной патологии значительно больше [301].

Среди онкогинекологической патологии заболеваемость злокачественными опухолями шейки матки стабильно занимает второе место и составляет примерно 20% и первое место в возрасте 15-39 лет [43,66,164,290]. Ежегодно в мире выявляется около 500 тыс. новых случаев РШМ, из которых более половины заканчивается летально в течение первого года заболевания [88,105,107,139,164,212].

В развивающихся странах в структуре смертности от всех опухолей среди женщин рак шейки матки занимает 3-е место (ESMO) и 1-е место – по летальности от онкологических заболеваний, что связано с недостаточностью скрининговых мероприятий и лечебных программ [45]. Смертность здесь также в 10 раз выше по сравнению с развитыми странами (ESMO) [108].

В странах Европейского союза средний показатель ежегодной заболеваемости РШМ составляет 13,2 случаев на 100 тыс. женщин, а смертности – 5,9 случаев на 100 тыс. женщин в год [108,311].

Злокачественная патология шейки матки стабильно является значимой проблемой для здравоохранения Российской Федерации: частота вновь выявленных случаев РШМ составляет в год 16,2 на 100 тыс. населения, заболеваемость 25,69 на 100 тыс. населения, смертность – 10,1 на 100 тыс. населения [107,212]. Показатели смертности находятся в прямой зависимости от стадии онкологического процесса: пятилетняя выживаемость при I стадии РШМ составляет в среднем 70-85%, II ст. – 40-60%, III ст.– 30%, IV ст. – ниже 10%. Так, в России от РШМ ежегодно умирают более 6000 больных, на 100 вновь выявленных больных приходится 54 умерших [107,144].

В Нижегородской области заболеваемость РШМ в 2013 году составила 21,1, смертность – 9,4 на 100 тыс. женского населения. Из зарегистрированных за 2013 г. 363 случаев РШМ на первую и вторую стадию приходилось 63,6% (231 случай), на третью стадию – 26,2% (95 случаев), на четвертую стадию – 10,2% (37 случаев). Следует отметить, что частота РШМ оказалась наиболее высокой в возрастной группе женщин от 50 до 59 лет [125].

В настоящее время 47% женщин с РШМ – моложе 35 лет, а в возрасте 15-40 лет данная патология является одной из основных причин смерти больных от онкологических заболеваний. Отмечается увеличение частоты встречаемости рака шейки матки у пациенток моложе 30 лет [39,313], а заболеваемость РШМ на 100 тыс. женщин в возрасте до 20 лет составляет 0,26; от 20 до 24 лет – 1,9; от 25 до 29 лет – 6,45; от 34 лет – 11,37 [23]. Тенденция «омоложения» цервикального рака, единогласно отмеченная всеми авторами, занимающимися данной проблемой, по-видимому, отражает естественную динамику его эпидемиологии и патогенеза [25,61,94,160,163,310].

Так, частота возникновения предраковой патологии шейки матки составляет 10,7-38,8%, из них 16,5% приходится на возрастную группу 18-35 лет [127]. Установлено, что прогрессирование атипии до тяжелой степени



чаще всего наблюдается в возрастной группе 25-29 лет [70], а медиана возраста пациенток с ЦИН III снизилась с 40 до 28 лет, что на 10-15 лет меньше аналогичного показателя у женщин с инвазивным процессом [45].

РШМ – самая частая опухоль, ассоциированная с беременностью [191,239]. Обнаружение злокачественной цервикальной эпителиальной патологии у беременных составляет 1 случай на 2205 пациенток [82,85].

Данные о распространении ВПЧ у беременных неоднородны, так, у пациенток с отсутствием изменений на экзоцервиксе вирусы выявляются в 34%, причем 20-30% из них составляют высококанцерогенные типы [133]. Обнаружено, что ВПЧ нарушает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, способен поражать трофобласт, приводя к спонтанным абортam. Установлена возможность перинатальной передачи ВПЧ младенцам от инфицированных матерей во время родов за счет аспирации цервикального и вагинального содержимого [18,32,82,195,196].

Согласно рекомендациям Минздрава России и Росстата РФ, WHO (World Health Organization), ВПЧ подлежит строгому нозологическому учету. В частности, согласно приказу Минздрава РФ № 286 от 07.12.1993 "О совершенствовании контроля за заболеваниями, передающимися половым путем" статистическая регистрация всех ИППП является обязательной [119]. Уровень инфицированности ВПЧ, в 10 раз превышающий частоту клинических проявлений инфекции [45], отражает статистику ВПЧ-ассоциированных заболеваний, однако в нашей стране не проводились массовые исследования по оценке распространенности ПВИ, поэтому объективно оценить состояние этой проблемы и прогнозировать эпидемиологическую ситуацию среди населения РФ не представляется возможным.

Вирус папилломы человека – эпителиотропный икосаэдрический вирус диаметром около 55 нм с двуспиральной молекулой ДНК, состоящей примерно из 8 тыс. пар нуклеотидов, относящийся к семейству Papillomaviridae [7].

К настоящему времени выделено и охарактеризовано более 200 типов ВПЧ, приблизительно у 120 из них полностью расшифрован геном [54,291,311]. Номера типам ВПЧ присваивают на основе последовательности их ДНК. Если последовательность ДНК генов L1, E6 и E7 совпадает с ДНК известных типов менее, чем на 90% вирусу присваивается новый номер.

ПВИ является высококонтагиозной, антропонозной инфекцией с преимущественно половым путем заражения [5,10,65,188,223,226,234,248]. ВПЧ относится к мукозотропным высококонтагиозным и дерматотропным вирусам, передаваемым от человека к человеку при половых контактах, а также контактно – бытовым и вертикальным путями. Примерно 45 генотипов генотипов ВПЧ тропны к эпителию урогенитального тракта [7,45,54,263,291,311,336].

ВПЧ разделены на группы канцерогенного риска. К вирусам высокого онкогенного риска отнесены 15 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), к вирусам возможно высокого онкогенного риска – 3 генотипа (26, 53, 66) и к вирусам низкого онкогенного риска – 12 генотипов (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и CP 6 108) [151]. По мнению ученых, до 82% случаев рака шейки матки вызывают 5 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 45), которые относят к наиболее онкогенным [30,83,151,255].

ВПЧ низкого канцерогенного риска (ВПЧ НКР) (6,11,42,43,44) ассоциированы в основном с доброкачественными поражениями – аногенитальными кондиломами, которые редко малигнизируются [265] и представляют собой экзофитные разрастания на внутренних и наружных половых органах, промежности, перианальной области в виде остроконечных кондилом, папулезных бородавок, а также «гигантской кондиломы» (Bushke-Loewenstein), сопровождающейся агрессивным ростом в глубокие слои кожи и слизистых оболочек [53,89,165,183]. Преимущественной локализацией кондилом у женщин являются клитор, малые и большие половые губы, задняя спайка, наружное отверстие уретры, преддверие, стенки влагалища и эктоцервикс, промежность, перианальная область [89].

Инкубационный период ВПЧ-инфекции составляет от 3-4 недель до 8 месяцев, в среднем – 3 месяца [7,166]. В большинстве случаев элиминация вируса папилломы человека у молодых женщин наступает в течение 12 месяцев. Персистенция ВПЧ в эпителиоцитах шейки матки более длительное время наблюдается у 40% [143,178]. Общеизвестно, что основным фактором риска канцерогенеза– персистирующая ВПЧ-инфекция онкогенными типами. Персистенция ВПЧ 16 типа отмечается у 50% больных РШМ и представляет наибольшую опасность. Интеграция генома ВПЧ 16 типа в ДНК хозяина приводит к пятикратному повышению риска развития рака по сравнению с другими типами ВПЧ [59,100,237,328,338].

Факторами риска персистирования ВПЧ являются нарушения клеточного иммунитета, интерферонового и цитокинового статуса, сопутствующие урогенитальным инфекциям (герпетической, цитомегаловирусной, хламидийной, уреамикоплазменной, кандидозу, бактериальный вагинозу), ВИЧ, хроническим соматическим заболеваниям (эндометриозу, сахарному диабету, онкологическим процессам), смешанной вирусно-бактериальной инфекции [67,178], а также увеличение возраста пациенток и повторные заражения генотипами вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска [205].

Использование презерватива позволяет избежать инфицирования папилломавирусами в 70% случаев [276], тем не менее инфицирование полового партнера возможно даже при использовании средств барьерной контрацепции, так как вирус способен локализоваться на незащищенных презервативом местах: вульве, перианальной области [199]. Не исключается и контактно-бытовой путь заражения ВПЧ [38].

Кумулятивный риск заражения ВПЧ-инфекцией у женщин с единственным сексуальным партнером по данным различных авторов колеблется в широких пределах: от 17% до 46% [166,247,268]. В течение 5 лет после начала половой жизни 60% сексуально активных молодых женщин заражаются одним и более типами ВПЧ [7]. Риск инфицирования женщин

повышается с ростом числа новых половых партнеров, а так же с общим числом сексуальных партнерш у мужа. Так, при наличии 5 и более половых партнеров риск заражения уже составляет 69-83% [165]. В большинстве случаев ВПЧ-инфекция у мужчин и женщин протекает бессимптомно, но при этом возможность передачи инфекции такая же, как при наличии клинических проявлений [7].

Наряду с высокой распространенностью и контагиозностью особую опасность представляет такое свойство вируса папилломы, привлекающее внимание ученых всего мира, как способность вызывать пролиферацию и злокачественную трансформацию эпителиальных клеток кожи и слизистых оболочек [25,54,78,139,151,162,174,205,208,271,313,323].

В 1984 г. выдающийся немецкий учёный Харальд Цур Хаузен доказал существование связи между ВПЧ высокого онкогенного риска и интраэпителиальными поражениями шейки матки, а также их прогрессией до инвазивного цервикального рака [338]. В 1983 г. ему удалось определить ДНК вируса в биопсийном материале, полученном от пациенток с раком шейки матки, а в 1984 г. руководимая им научная группа клонировала ДНК ВПЧ 16 и 18 генотипов [216]. Вирус папилломы человека был обнаружен у 99,7% женщин с подтвержденным диагнозом рака шейки матки. Харальд Цур Хаузен также доказал более частое выявление ВПЧ 16 и 18 генотипов при раке, в то время как доброкачественные новообразования были ассоциированы с 6 и 11 типами ВПЧ.

Окончательное подтверждение с официальным признанием того, что ВПЧ является доказанным иницирующим фактором возникновения РШМ зафиксировано в пресс-релизе ВОЗ от 3 июля 1996 г. [42,60,65,111,113,211]. Достоверная связь наиболее онкогенных типов папилломавирусов с тяжелой степенью интраэпителиальных поражений и РШМ установлена по данным МАИР (Международное агентство по исследованию рака) [45,66,141,146,169,242]. В связи с этим, многие зарубежные авторы рассматривают ВПЧ-инфекцию шейки матки как ранний показатель

предракового состояния [7] и применяют к РШМ, как и к ПВИ, понятие «венерической болезни», указывая на его редкую встречаемость среди женщин, не живших половой жизнью [25,45].

В настоящее время установлена роль ВПЧ не только в развитии предрака и рака шейки матки, но и онкологической патологии влагалища (65-90%) и рака анального отдела (более 80%). При этом в 35-60% случаев наблюдается сочетание вульварной (VIN) и цервикальной (CIN) интраэпителиальной неоплазии [17,43].

На основании доказанной этиологической роли вируса папилломы человека в цервикальном канцерогенезе начальные этапы развития РШМ расцениваются как ВПЧ-ассоциированные заболевания: ДНК ВПЧ определяется в 25% случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I, в 80% – CIN II и 88-96% – CIN III [1,106,325,338]. Аналогичные изменения в цервикальном эпителии у женщин, не инфицированных ВПЧ, возникают только в 10-20% случаев [3].

Инфекционные агенты индуцируют подавление иммунитета, что приводит к активации действия вирусов и предотвращают апоптоз, допуская последующую пролиферацию поврежденных клеток [46,109,198]. Ассоциация ВПЧ с ВПГ-2 и ЦМВ создают условия для высокого риска развития инвазивного цервикального рака [75,234,329]. «Теория раздражения» великого учёного Вирхова (1863) показала, что опухоль возникает в месте длительного раздражения, то есть в очаге хронического воспалительного процесса, ведущего к ускоренной пролиферации, и развитию рака [28]. Очевидно, что воспаление считается одним из пусковых механизмов в развитии РШМ, так как любая длительно существующая цервикальная инфекция нарушает процессы пролиферации и апоптоза в тканях. В то же время при хроническом цервиците ДНК ВПЧ обнаруживают у 45% больных [128,180], у 19% регистрируют персистирующее течение, а у 20% – предраковый процесс [135].

Случаи вирусно-бактериального, вирусно-грибкового сочетания с большим числом рецидивов наиболее неблагоприятны в связи с нарушениями микроэкологии влагалища, оказывающими влияние на процесс плоскоклеточной метаплазии и, как следствие, увеличением риска развития ЦИН и РШМ [45,48,59,93,100,141,146,193,199,205,242,275,296,328]. Ассоциация между бактериальным вагинозом и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) может рассматриваться в свете продукции бактериями нитрозаминов, обладающих канцерогенными свойствами, и способных выступать в качестве кофакторов развития неопластической трансформации при взаимодействии с вирусом папилломы человека. Выраженность дисбиоза коррелирует с нарушениями в иммунном статусе макроорганизма [115,139].

Мишенью для онкогенного действия ВПЧ наиболее часто являются участки митотической активности: зоны трансформации и метаплазии, а также резервные клетки [189,338]. В самом начале ВПЧ-инфекции ДНК вируса существует в эписомальной форме, то есть в виде кольцевидных копий вне хромосом и ее репликация не зависит от клетки хозяина. Следующим этапом жизненного цикла ВПЧ является интеграция ДНК вируса в геном клетки-хозяина, с которой связывают устойчивость к лечению и усугубление патологического процесса [7]. Злокачественная трансформация слизистой оболочки шейки матки – строгая последовательность сменяющих друг друга изменений в клетках под воздействием вирусной инфекции [1,23,102,103,131,139,223,251,258,280,313]. Развитию инвазивного рака шейки матки предшествуют внутриэпителиальные клеточные атипические изменения, обозначаемые как цервикальные интраэпителиальные неоплазии разной степени выраженности и карцинома *in situ* – состояния, при которых в части клеток обнаруживаются признаки клеточного и ядерного атипизма и нарушения анизотропности эпителиального пласта без разрушения базальной мембраны и проникновения атипических клеток в подлежащие ткани. Патологические цервикальные эпителиальные состояния не только

сочетаются друг с другом, но и являются последовательными стадиями неопластического превращения [238]. Это указывает на необходимость использования эффективного патогенетического лечения преинвазивных ВПЧ-ассоциированных цервикальных эпителиальных поражений, которое способно предотвратить продолжение опухолевого роста.

Развитие РШМ не является стремительным процессом: по данным ВОЗ, средние сроки прогрессирования ЦИН I-II в инвазивный РШМ составляют от 3-5 до 10-20 лет [138]. Вероятность прогрессии ЦИН в более высокую степень или инвазивный рак колеблется в очень широких пределах – от 1,4 до 60% [45]. Проведенные исследования показали, что вероятность персистенции ЦИН I – 30-32%, в 57% наблюдается регресс, прогрессия до ЦИН III происходит в 3-16% и развитие инвазивного рака – в 1% случаев. Таким образом, ЦИН I, морфологически соответствующая продуктивной ПВИ, чаще всего обратима и, по сути, представляет собой регенераторно-воспалительный процесс, а не облигатный предрак [113,124,151]. Вероятность персистенции ЦИН III – 56% и прогрессии в инвазивный рак – 12-40 % при отсутствии своевременного лечения [88].

В настоящее время выделяют 6 ключевых признаков рака: независимость от внешних сигналов роста, нечувствительность к сигналам, подавляющим рост, неподверженность апоптозу, неограниченный репликационный потенциал, непрерывный ангиогенез, прорастание ткани и метастазирование [7]. Протеины, кодируемые генами ВПЧ ВКР, либо прямо, либо опосредованно способствуют проявлению всех этих признаков [167].

Самой начальной формой инвазивного РШМ является микроинвазивный рак, согласно определению Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) проникающий в строму на глубину не более 3 мм от базальной мембраны, при отсутствии раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах. Чрезвычайно важными критериями, которые позволяют стадировать микроинвазивный РШМ, являются глубина и распространённость микроинвазии [138].

К сожалению, не существует ни одного метода прогнозирования течения ЦИН у конкретной больной, определяющего возможность стойкой персистенции или прогрессии в более высокую степень, либо в инвазивный РШМ с указанием точного времени этого процесса [45]. Тем не менее, процесс злокачественной трансформации происходит достаточно длительно, поэтому вопрос о том, что произойдёт с женщиной, больной ПВИ, наиболее важный, так как он непосредственно связан с лечебной тактикой и возможностью проведения соответствующих мероприятий, препятствующих развитию рака [45,111].

Наличие ВПЧ является необходимым, но недостаточным фактором развития цервикальной неоплазии, и развитие его проявлений неразрывно связано с состоянием иммунной системы организма [199,251]. Известно, что хронический воспалительный процесс, вызванный микробными ассоциациями, нарушает работу иммунной системы, в результате чего снижается уровень интерферонов, функциональная активность нейтрофилов, происходит угнетение функций естественных киллеров [33,134,142,198].

При изучении состояния местного иммунитета у больных с предраковыми заболеваниями шейки матки в сочетании с ПВИ выявлено снижение концентрации IgA, sIgA, IgG, а также увеличение концентрации IgM [88,199]. Таким образом, при наличии хронической ПВИ развивается состояние местного иммунодефицита, что способствует развитию неопластических изменений. По мере прогрессирования опухолевого процесса иммуносупрессия нарастает [42,59,139].

Тем не менее, у большинства женщин, инфицированных ВПЧ ВКР, тяжёлые интраэпителиальные изменения развиваются редко. Очевидно, должны существовать дополнительные условия, предрасполагающие к ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки. Так, кофакторами развития патологических эпителиальных состояний могут быть: курение (риск у курящих женщин в 2,1 раза выше) [161,185,280]; раннее начало половой жизни, так как в возрасте 14-18 лет биологически незрелый эпителий шейки



матки более чувствителен к действию канцерогенных агентов [130,230]; высокая сексуальная активность, в том числе половые контакты с мужчинами и женщинами, имеющими клинические проявления ПВИ или положительные результаты на наличие ВПЧ высокого онкогенного риска [173]; большое количество (4 и более) половых партнеров в течение жизни [38,132,178]; сопутствующие инфекции, особенно вызванные вирусами простого герпеса 2 типа, цитомегаловирусом, хламидиями, микоплазмами [48,209,217]; раннее начало половой жизни (до 18 лет); хронические воспалительные заболевания половых органов; роды в молодом возрасте (ранее 16-ти лет); большое число родов; травмы во время родов, аборт, введения внутриматочных спиралей, в связи с которыми нарушается иннервация, рецепция и трофика тканей в области шейки матки [74,177]; длительное использование оральных и инъекционных контрацептивов, увеличивающих экспрессию генов ВПЧ в эпителиоцитах шейки матки за счет воздействия на гормоночувствительные элементы в вирусном геноме [130,234]; нарушения в клеточно-опосредованном и гуморальном иммунитете, иммунодефицитные состояния, особенно ВИЧ-индуцированный иммунодефицит [235]; а также терапевтически индуцированная иммуносупрессия у пациентов при трансплантации органов [234]; особенности питания; нарушение эндокринного баланса; наследственная предрасположенность к онкологическим заболеваниям репродуктивной системы [4,185]; гиперпролактинемия, как фактор, стимулирующий клеточную пролиферацию [185].

## **1.2. Методы диагностики заболеваний шейки матки,**

### **ассоциированных с ВПЧ**

Адекватная диагностика ПВИ возможна только при тесном сотрудничестве клинициста с морфологом и докторами лабораторной диагностики. Гинеколог при этом должен полностью осознавать преимущества и ограничения всех методов исследования, поскольку ни один

из них не является безупречным [165]. Классифицируя методы диагностики ПВИ, можно условно разделить их на: классические и современные. К первым относятся: клиничко-визуальный, кольпоскопический, цитологический (Пап-тест) методы, гистологическое исследование биоптатов, к современным – молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), определение онкомаркёров) [130,166].

*Клиничко-визуальный метод* диагностики (визуальный тест с уксусной кислотой или раствором Люголя) является наиболее доступным и недорогим и широко применяется в развивающихся странах, где ограничены возможности внедрения современных технологий [151].

*Кольпоскопия*, предложенная Гинзельманом в 1923 г., относится к информативным и доступным методам диагностики патологии шейки матки. Она позволяет провести простую и расширенную ревизию слизистой оболочки шейки матки, влагалища и вульвы под различными увеличениями [162].

В настоящее время в развитых странах кольпоскопия включена по показаниям в объем скрининговых технологий. В то же время клинический опыт врачей и научные исследования выявили ограниченную диагностическую ценность самостоятельного применения данного метода. Так, в Японии, во время цервикального скрининга с использованием кольпоскопии без дополнительных методов диагностического контроля неудовлетворительные результаты были обнаружены в 24.2% случаев [288]. Однако, если специалистами признаются ограниченные возможности самостоятельной кольпоскопии в диагностике ранних признаков инвазивного рака шейки матки, то ее применение считается удобным и полезным при обследовании пациенток с воспалительными цервикальными заболеваниями [139].

Кольпоскопия рассматривается как чувствительный метод (80-90%) определения субклинической формы ПВИ, предрака и РШМ. Однако специфичность его низкая (30-60%), как скрининговый метод кольпоскопия

использоваться не может [65]. В метанализах чувствительность кольпоскопии составляет от 73 до 98%, а специфичность около 48-50%. По данным R. Volante [et al.] чувствительность КС для LSIL – 51%, для HSIL – 63% (n=16292) [334].

Основной целью кольпоскопии является уточнение расположения цервикальных поражений с указанием наиболее выраженных изменений, для определения участков, подлежащих биопсии [105,295].

Общепризнанной в настоящее время является международная кольпоскопическая терминология, которая была принята в 2011 г. на XIV-м Всемирном конгрессе Международной Федерации патологии шейки матки и кольпоскопии (IFCPC) в Рио-де-Жанейро [14,138].

*Цитологический метод*, разработанный в 30-е гг. греческим патологом Георгом Папаниколау, позволяет оценить структуру клеток, взятых с поверхности эпителия. Цитологическое исследование является скрининговым, неинвазивным и удобным методом обследования шейки матки, рекомендованным ВОЗ для проведения в масштабах национальных программ [58,166]. Информативность цитологического исследования по-разному оценивается авторами: Kesic V. (Словакия) определяет специфичность как 70-95%, чувствительность – 50% [64], Роговская С.И., Новик В.И. (Россия) – чувствительность – 66-83%, специфичность – 60-85% [114,165], А.В. Козаченко – чувствительность – 58%, специфичность – 69%, В.И. Краснопольский считает, что эффективность цитологического исследования колеблется от 79,2 до 96,3% [85]. По мнению S. Johson (2007) диагностическая ценность цитологического обследования для выявления инвазивного РШМ составляет 55,7%, для микрокарциномы – 17.2%, Iв стадии – 40% [284].

При цервикальной интраэпителиальной неоплазии по разным данным: для HSIL (high squamous intraepithelial lesions) чувствительность составляет 40-50%, для LSIL (low squamous intraepithelial lesions) – 30-40% [140], что позволяет выявить предраковые изменения за 3-5 лет до развития РШМ [85].

Основным недостатком цитологического исследования являются ложноотрицательные заключения, что составляет примерно 5-50%, охватывая как доброкачественную вирусную пролиферацию, так и предрак шейки матки [201]. При анализе ошибок установлено, что в 70-90% случаев причиной неудач являются нарушение техники забора и приготовления цитологических препаратов [111,140].

Ложно-положительные мазки составляют 5-70% и обусловлены ошибками в интерпретации между нормальной физиологией и началом воспаления [197]. Более часто ошибки диагностики допускаются при обследовании беременных женщин и пациенток в возрасте после 50 лет [85,192,195,197].

Для повышения эффективности цитологического исследования в настоящее время все чаще используется жидкостная цитология. Она была предложена в США в 1996 г. как новая технология приготовления цитологических препаратов. Повышение точности жидкостной цитологической диагностики достигается за счет преодоления всех погрешностей, связанных с приготовлением мазка, и проведением микроскопии одного пласта клеток [106]. По данным Минкиной Г.Н. доля ложноотрицательных результатов при использовании жидкостной цитологии составляет 7%, в то время как при использовании традиционной методики – 25% [111]. По мнению Роговской С.И., жидкостная цитология улучшает качество образцов и является более чувствительным методом при идентичной специфичности по сравнению с традиционным цитологическим исследованием [160].

Существуют разные методы окрашивания мазков: гематологические (по Папаниколау, Папенгейму, Романовскому-Гимзе, Лейшману, Май-Грюнвальду) и гистологические (окраска гематоксилин-эозином, полихромным метиленовым синим) [262]. Самым распространенным способом окрашивания цервикальных мазков является метод, предложенный Ж. Папаниколау в 1940 году [277].

С 1988 г. интерпретация цитологических мазков проводится по системе Bethesda, подразделяющей плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (squamousintraepitheliallesion – SIL) на две категории: низкой (low) и высокой (highgrade) степени. Согласно этой классификации, выделяют:

- доброкачественные изменения клеток и реактивные изменения, характерные для цитологической картины в пределах нормы;
- ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) – клеточные элементы, которые трудно поддаются классификации и именуются как атипические клетки плоского эпителия неопределенного значения;
- L-SIL (Lowgrade squamous intraepitheliallesion) – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести, объединяющие цитологические изменения, указывающие на слабую цервикальную интраэпителиальную неоплазию (ЦИН I) и ассоциированные с ВПЧ морфологические изменения;
- H-SIL (Highgrade squamous intraepitheliallesion) высокой степени тяжести: умеренная (ЦИН II) и тяжелая цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН III), карцинома in situ.
- инвазивный рак [151].

Наиболее специфичным морфологическим признаком ПВИ считается койлоцитоз [106]. При прогрессировании ЦИН появляются признаки озлакоствления (дискариоза): изменение ядерно-цитоплазматического отношения в сторону увеличения ядра, полиморфизм, анаплазия клеточных элементов, незрелые эпителиоциты.

Информативность цитологического метода определяется:

- уровнем подготовки цитолога,
- полноценным взятием мазка с использованием специальных инструментов.

Установлено, что диагностическая чувствительность сочетанного использования кольпоскопии и цитологического метода для выявления патологии шейки матки значительно возрастает, составляя 92-93% [78].

*Гистологический метод* диагностики ПВИ позволяет оценить морфологическую степень изменения тканей. Материал для гистологического исследования получают путем прицельной (точечной, punch-biopsy), эксцизионной (расширенной биопсии, excisional biopsy). кюретажа, ампутации или конизации шейки матки в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Ряд авторов считает, что гистологический метод обладает низкой чувствительностью – 50%, но высокой прогностической ценностью – 94%, при выявлении койлоцитов [44].

Чувствительность гистологического исследования биоптатов шейки матки в распознавании вирусного поражения, дисплазий цервикального эпителия по разным данным колеблется в широких пределах – от 62,5 до 100% [90,122,127].

К гистологическим проявлениям, или последствиям ПВИ шейки матки, следует относить экзофитные и типичные плоские кондиломы, инвертированные кондиломы, маловыраженные изменения плоского эпителия (выявление единичных койлоцитов при наличии различных изменений эпителия), кондиломатозный вагинит/цервицит, ЦИН разной степени тяжести с койлоцитозом и без него, РШМ.

Морфологическая оценка ткани шейки матки выявила, что эпителиальные дисплазии различной степени тяжести могут сопутствовать раковой опухоли, в связи с этим площадь исследуемого объекта имеет большое значение. Несомненно, прицельная биопсия менее чувствительна, чем эксцизионная. Однако высокая информативность петлевой эксцизии достигается лишь при тотальном гистологическом исследовании полученного фрагмента шейки матки, что имеет высокую стоимость и не может быть широко использовано [113,124,282].

Использование петлевой эксцизии также ограничено у молодых нерожавших женщин в связи с уменьшением объема влагалищной порции шейки матки, что может служить причиной осложнений беременности и

родов и ограничением возможности для органосохраняющего хирургического лечения при рецидивах заболевания [42,57,70]. Гистологическое обследование не может быть применено часто, в то время как ПВИ может персистировать долго. Гистология не дает прогноза для прогрессии ЦИН.

Существует необходимость в поиске новых критериев, которые помогут в ранней и корректной диагностике ЦИН и РШМ [289], поэтому особую значимость имеет внедрение в цервикальный скрининг принципиально новых диагностических технологий [204].

*Молекулярно-биологические (молекулярно-генетические) методы* диагностики – методы, направленные на обнаружение частиц ДНК ВПЧ или продуктов молекулярно-генетических повреждений вирусом эпителия шейки матки.

Выделяют три группы тестов, направленных на обнаружение фрагментов ДНК ВПЧ в исследуемом материале:

1. Неамплификационные методы выявления, определяющие наличие ДНК или РНК непосредственно в препарате или на носителе (фильтре): дот-блот, Саузен-блот, нозерн-блот, гибридизацию ткани *in situ*.

2. Амплификационные – для обнаружения различных серотипов ВПЧ.

Эти тесты позволяют определить только факт наличия ВПЧ, могут быть применены как к эксфолиативным цитологическим образцам, так и к фиксированным 10%-ным формалином и залитым в парафин или замороженным участкам ткани [88].

3. Амплификация сигнала – предусматривает амплификацию не участка ДНК, а хемилюминесцентного сигнала от молекулы зонда, связавшегося с молекулой генома вируса. Такой является система гибридизации в растворе Hybrid Capture System. Среди сигнальных амплификационных методов перспективна система двойной генной ловушки Digene Hybrid Capture System II, одобренная в качестве скрининга в США. Она позволяет выявить 13 типов ВПЧ ВКР и определить клинически

значимую нагрузку в ткани [200]. Однако данный метод недешев и не дифференцирует тип ВПЧ [80,164]. Амплификационные методы, где с помощью ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы получают большое количество одинаковых фрагментов ДНК, которые идентифицируют методом геля электрофореза.

Среди амплификационных методов наибольшее распространение получила полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая осуществлять диагностику даже при наличии минимального количества исследуемого материала [47]. Практически любые методы выявления ДНК ВПЧ обладают 95%-100% диагностической чувствительностью по отношению к тяжелым дисплазиям и раку шейки матки. В то же время необходимо признать их более низкую специфичность (60%-90%), по сравнению с цитологическим исследованием [256].

Качественное определение ДНК ВПЧ в ткани постепенно теряет клиническую значимость, поскольку доказано, что 75% ПЦР-тестов практически не имеют клинического значения, поскольку не могут прогнозировать течение инфекции, которая в большинстве случаев элиминируется без лечения и не коррелирует с цервикальной неоплазией. Кроме того, важно отметить, что женщины, у которых выявляется ВПЧ методом качественной ПЦР, нередко подвергаются необоснованно агрессивному лечению, связанному с повышенным риском преждевременных родов, гипердиагностике, а также лишними необоснованными тревогами пациента [256,293,315]. Более того, женщины, имеющие даже незначительные эпителиальные изменения шейки матки, ассоциированные с ВПЧ, предпочитают более активные методы лечения, чем требуется [266]. Тем не менее, для эпидемиологических исследований роль ПЦР остается весьма важной.

Генотипирование вируса позволяет дифференцировать персистирующую инфекцию от реинфекции. Типирование ВПЧ и выявление инфицирования несколькими типами может дать информацию о прогнозе



заболевания. Инфицирование несколькими типами ВПЧ высокого риска имеет в среднем в 1,6 раза более высокий риск развития рака шейки матки, по сравнению с инфицированием одним типом. Иметь подобную информацию важно, так как опасность представляет именно хроническая персистентная форма инфекции. При недавнем же инфицировании наиболее вероятно спонтанное излечение. О реинфицировании говорит изменение спектра генотипов, о персистентной инфекции – сохранение генотипа вируса через год после первого тестирования [86].

В большинстве стран ВПЧ-тест применяется в скрининге как метод сортировки цервикальных мазков и метод контроля за излеченностью ЦИН и РШМ [173].

В целом, тестирование на ДНК ВПЧ является более чувствительным и эффективным методом для скрининга РШМ по сравнению с цитологическим исследованием [36,77,312]. Чувствительность его выше 90% для выявления повреждений, лежащих в основе ЦИН 2 + [267], в то же время специфичность для определения клинически значимой инфекции низкая, так как большинство положительных случаев представляют собой лишь транзиторное течение инфекции и в 80-90% случаев возможна спонтанная элиминация вируса [321]. Тем не менее, высокая прогностическая ценность отрицательного теста на ДНК ВПЧ позволяет безопасно осуществлять скрининг интервалом, по крайней мере, раз в 3-5 лет [292,293]. Обнаружение ВПЧ повышает диагностическую чувствительность и является идеальным тестом для мониторинга женщин после лечения HSIL [273].

В качестве одного из критериев клинически значимой инфекции, с высокой степенью вероятности способной развиться в неоплазию, рассматривается вирусная нагрузка, хотя ее прогностическая ценность на сегодняшний день однозначно не определена. Многие исследования показали, что пациенты с установленными высокими концентрациями вирусных геномов в образцах на начальных этапах ВПЧ-инфекции имеют более высокий риск развития ЦИН2/ЦИН3, по сравнению с пациентами с

низкой вирусной нагрузкой [8,36,56,84,190,208,239]. Они полагают, что определение вирусной нагрузки позволяет прогнозировать элиминацию ВПЧ либо прогрессирование инфекции до дисплазии.

Возможность элиминации вируса из клетки-хозяина определяется совокупностью многих факторов. Особо важную роль при этом играет состояние физического статуса ДНК ВПЧ (эписомальная, интегрированная, смешанная).

Эписомальная (неинтегрированная) форма является продуктивной инфекцией, так как при этом производятся неповрежденные вирусные частицы. Присутствие вирусного генома в данной форме чаще всего регистрируется при спонтанной регрессии интраэпителиальной неоплазии легкой степени (ЦИН I), которая является обратимой [191].

При интеграции ДНК вируса в хромосому клетки-хозяина вирусные частицы не производятся. Эта фаза (т.н. непродуктивная ВПЧ-инфекция) является первым шагом к опухолевому перерождению клетки и часто заканчивается развитием карциномы [218]. Для поддержания трансформированного состояния клетки необходима также экспрессия онкогена – синтез РНК и определенных вирусспецифических белков. В составе интегрированного вирусного генома имеется ген, продукт которого стойко нарушает нормальную регуляцию клеточного деления, превращая нормальную клетку в опухолевую [66], что сопровождается повышением стабильности транскриптов с генов E6 и E7 и нарушением интактности гена E2, регулирующего транскрипцию вышеперечисленных генов. Биологическое значение интеграции вирусной ДНК в клеточный геном до сих пор неясно, поскольку эписомальная вирусная ДНК выявляется в значительном проценте (до 40 %) случаев РШМ [186]. Регистрируется и смешанное присутствие в опухоли «молчащей» интегрированной вирусной ДНК и активно транскрибируемой эписомальной вирусной ДНК. Видимо, определяющим для развития опухоли является транскрипционная активность вирусного генома и синтез РНК, кодируемых генами E6 и E7, которые могут

происходить как с интегрированной, так и с эписомальной формы. Для обнаружения интеграции ВПЧ, используют различные тесты с определением Е6\Е7 и Е2\Е6 [194].

Для оценки физического состояния ВПЧ используются: гибридизация *in situ*, ПЦР в реальном времени, обратнo-транскриптазная ПЦР (ОТ-ПЦР) [250].

До настоящего времени нет четкой определенности в отношении факторов, обуславливающих различные темпы персистирования папилломавирусной инфекции, которая признана фактором риска возникновения злокачественной трансформации.

Методики, базирующиеся на ПЦР, технологически исключительно чувствительны и способны обнаруживать специфические генетические нарушения задолго до формирования морфологически определяемой опухоли.

В то же время в последние годы большое внимание уделяется исследованию диагностической роли молекулярных маркеров клеточной пролиферации и озлокачествления.

Патогенетической основой вирус-индуцированного онкогенеза является интеграция вирусной ДНК в хромосому инфицированных клеток с активным синтезом онкобелка Е6 и Е7, которые нарушают нормальный процесс дифференцировки клеток и являются онкогенами. Наиболее активно этот процесс отмечается в шиповидном слое эпидермиса, где отмечается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, что контролируется генами ВПЧ, кодирующими ранние белки Е6 иЕ7 [65].

Именно поэтому одним из перспективных методов диагностики ПВИ рассматривается возможность определения онкобелков Е6 и Е7 в материале с шейки матки, что позволяет определить физический статус ВПЧ – уточнить стадию вирусного процесса. Увеличение синтеза онкобелков коррелирует с процессом интеграции вирусного генома в геном клетки хозяина и малой вероятностью спонтанной ремиссии [300]. Высокие уровни онкобелков

являются неблагоприятным признаком при оценке характера протекающего вирусного процесса [97,206]. Онкопротеины ВПЧ Е6 и Е7 параллельно и независимо друг от друга индуцируют, прежде всего, centrosomную нестабильность еще до того, как появится ядерная атипия в клетках, и не только способствуют этим аномальному ходу митоза, но и влияют на продолжительность жизненного цикла клеток [215,228]. Они изменяют клеточный цикл, поскольку Е6 связывается с опухолевым супрессорным белком р53, а Е7 с другим супрессорным белком Rb. Прочность образованной связи, степень инактивации указанных супрессорных белков определяет выраженность дальнейшей трансформации.

Важным свойством ВПЧ-онкобелков Е6 и Е7 является их выраженное иммуносупрессивное действие, в результате которого вирус-инфицированные клетки «ускользают» от иммунологического надзора хозяина и не подвергаются элиминации [272]. Поражение эпителия шейки матки с наличием большого количества анеуплоидных клеток имеет более высокую степень прогрессии, на что указывает ряд работ. В большинстве случаев цервикальной карциномы, интеграция вирусной ДНК в геном клетки хозяина предшествует сверхэкспрессии онкобелков Е6 и Е7 [329]. Персистирующее течение папилломавирусной инфекции урогенитального тракта, сопровождается экспрессией онкобелка Е7 в 10,4 раза чаще, чем при транзитном течении. У 73,5% женщин с персистирующей ПВИ и сопутствующей интраэпителиальной неоплазией и РШМ регистрируется экспрессия онкобелка Е7 [49]. Интересно отметить, что экспрессия мРНК белков Е6/Е7 положительна в 90,6% случаев, когда вирусная нагрузка равна или превышает 500 копий ВПЧ-16/ng ДНК [262]. Е6 и Е7 мРНК уровень, как было установлено, увеличивается по мере нарастания тяжести поражения [272,331]. Повышенная экспрессия онкобелка Е7, определяемая иммуногистохимическими методами, регистрируется практически во всех (98,3%) биопсийных образцах рака шейки матки в то время как в нормальных эпителиальных клетках цервикальной зоны онкобелок Е7 не синтезируется

[270]. Примечательно, что у пациенток с ПВИ отмечается выраженный скачок экспрессии онкобелка E7 (определяемого в материале из цервикального канала) при переходе из стадии интраэпителиальной неоплазии низкой степени к интраэпителиальной неоплазии высокой степени.

Тестирование на E6/E7 мРНК ВПЧ типов 16, 18, 31, 33 и 45 показало большую чувствительность и специфичность, чем повторная цитология у женщин с LSIL [331]. При исследовании РНК E6/E7 из восьми наиболее распространенных канцерогенных генотипов (ВПЧ 16, -18, -31, -33, -35, -45, -52, и -58), чувствительность обнаружения для ЦИН II+ поражения составила 0,87 и Специфичность 0,74 [246]. Следовательно, обнаружение E6/E7 мРНК может иметь более высокую прогностическую ценность и значение по сравнению с ДНК ВПЧ тестированием [249,274,319].

Важно подчеркнуть, что при диагностике ранних стадий предрака (мазки типа ASCUS, LSIL) мРНК обнаруживается значительно чаще, чем ДНК ВПЧ, что является основанием использовать этот маркер для триажа, что уже делается в некоторых программах скрининга. По данным A. D. Varnai [et al.] (2008), обнаружение E6/E7 мРНК в мазках шейки матки определяется в ЦИН 3 поражениях шейки матки практически со 100% чувствительностью и имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность для прогрессирования заболевания при естественном течении ВПЧ инфекции [316].

Имеются также данные о связи ЦИН и экспрессии высокого уровня протеина p16ink4a, который представляет собой маркер цервикального дискариоза со стороны состояния клетки-хозяина. Считается, что сверхэкспрессия p16ink4a происходит вследствие инактивации гена ретинобластомы онкогенным белком вируса E7 [74]. Онкобелок p16ink4a предотвращает фосфорилирование pRb (белка ретинобластомы) и является опухолевым супрессором. Результаты исследований показали, что использование данного биомаркера для диагностики ЦИН может значительно

снизить количество неясных цитологических мазков при скрининге и помочь в установке диагноза и оценке прогноза течения инфекции.

Белок p16ink4a – регулятор клеточного цикла, который осуществляет контроль разобращения комплекса E2F-Rb, не допуская безудержной пролиферации клетки. Он используется в качестве диагностического маркера предрака и рака, как в цитологических мазках, так и в гистологических препаратах. Степень гиперэкспрессии p16ink4a пропорциональна тяжести цервикального поражения [112,245,253,309], а увеличение экспрессии p16ink4a коррелирует с нарастанием тяжести патологических изменений эпителия шейки матки [74].

Было достоверно доказано, что экспрессия онкомаркера p16ink4a связана с низкой, умеренной и тяжелой дисплазией и не встречается в плоском эпителии без дисплазии [292]. Есть мнение, что иммуноцитохимическое исследование с определением уровня экспрессии p16ink4a сравнимо по своей клинической значимости с гистологическим диагнозом последующих цервикальных биопсий. По результатам исследований диагностическая чувствительность p16ink4a составила 55.5%, специфичность – 83%, прогностическая ценность положительного результата – 88% [292]. Вместе с тем в отечественной литературе есть только единичные работы по изучению маркера в клетках рака шейки матки, и отсутствуют исследования, отражающие его уровень при разных стадиях ЦИН, особенно в динамике наблюдения, которые могли бы явиться основой для возможного применения этого показателя, как предиктора малигнизации.

Ген p16ink4a несет достаточно точную диагностическую информацию для идентификации клеток с нарушенным профилем регуляции экспрессии к онкогенам ВПЧ-ВКР. Исследования доказали, что переход репликативной инфекции в трансформирующую сопровождается массовой сверхэкспрессией циклин-зависимых киназ p16ink4a. Считается, что сверхэкспрессия онкомаркёра происходит вследствие инактивации гена ретинобластомы онкогенным белком вируса E7 и формирования инактивирующих комплексов

с онкопротеином E-7 (E-7/pRb), что приводит к незатухающей экспрессии p16ink4a. Поскольку накопление p16ink4a в клетках свидетельствует о трансформации, предложено выявлять такие клетки на гистологических срезах или в цитологических мазках по окраске специфическими антителами к p16ink4a [62].

Иммуногистохимические исследования показывают, что p16ink4a существенно выражен фактически в 100% случаев ЦИН 2, ЦИН 3 и микроинвазивном раке, но реже обнаруживается в ЦИН 1 [62,308]. Указывается, что наряду со 100% точностью окрашивания в высокосортных дисплазиях, уровень онкомаркера может помочь идентифицировать низкосортные цервикальные повреждения, которые связаны с высокоонкогенными типами ВПЧ и обладают повышенным риском прогрессии [91,277]. Данный онкопротеин обладает более высокой специфичностью и точностью, чем ДНК ВПЧ тест для прогноза ЦИН, РШМ и может быть использован в дифференциальной диагностике при ASCUS/LSIL [334]. Определение онкомаркера является целесообразным, так как его повышенный уровень свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течение ПВИ [2]. Таким образом, p16ink4a может быть использован в качестве диагностического маркера всех степеней ЦИН, РШМ, ВПЧ-инфекции [252,289,307].

Ядерный антиген Ki-67 – белок, присутствующий в ядрах клеток на всех стадиях жизненного цикла за исключением G0 и начальной стадии G1. После выхода клетки из митоза Ki-67 не выявляется, поэтому является оптимальным маркером пролиферации. В нормальном цервикальном эпителии экспрессия Ki-67 определялась в виде окраски ядер клеток базального слоя, либо ядер койлоцитов в случае продуктивной вирусной инфекции. Развитие цервикальных интраэпителиальных неоплазий сопровождается увеличением экспрессии Ki-67 [206,278]. Выраженная экспрессия Ki-67 в цервикальном эпителии является фактором неблагоприятного прогноза при ЦИН, также выявлена линейная зависимость

роста частоты случаев с выраженной экспрессией Ki-67 с увеличением степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии. При этом достоверных различий в частоте выраженной экспрессии Ki-67 в ЦИН III, РШМ IA стадии и РШМ 1B-1V стадии не обнаружено [183]. Совместное исследование Ki-67 и p16ink4a в сочетании с ВПЧ-тестом у женщин старше 50 лет может помочь в дифференцировании ЦИН и атрофии шейки матки [283]. Кроме этого многие исследования демонстрируют высокую информативность в выявлении предраковых поражений сочетания сверхэкспрессий Ki-67 и p16ink4a [229,230,252,260,324,332]. Ki-67 используется в качестве прогностического фактора при оценке течения дисплазии и РШМ, его гиперэкспрессия указывает на неблагоприятное течение ЦИН и вероятность развития инвазивного РШМ [286].

Наиболее успешно развиваются методы оптической визуализации микроструктуры ткани шейки матки, использующие свет для получения прижизненного изображения [214,224].

*Оптическая когерентная томография (ОКТ)* – метод получения прижизненного изображения внутренней структуры биологических тканей на глубину 1-2 мм с разрешением 10-15 мкм [303]. Для получения изображения при ОКТ-исследовании используется свет ближнего инфракрасного диапазона (ИК).

В построении изображения участвуют фотоны, которые смогли вернуться назад, не испытав рассеяния. Принимаемый сигнал специальными способами обрабатывается, на экране компьютера исследователь получает в реальном времени двухмерные изображения, которые называются оптическими томограммами. ОКТ демонстрирует изображение структуры ткани в той же ориентации, что и гистологический образец, разрезанный перпендикулярно поверхности ткани – поперечное сечение [171].

ОКТ имеет существенные преимущества перед другими методами биологической визуализации: более высокий уровень разрешения (в 10 раз выше, чем у ядерно-магнитного резонанса, высокочастотного УЗ,



рентгеновской томографии); безопасен для биологических объектов, т.к. используется свет в ближнем ИК спектре с мощностью 0,3-1 мВт; оптоволоконные системы обеспечивают исследование внутренних органов; скорость получения оптических изображений (1,5-2 секунды) [40,171,268].

Сегодня в мире более 100 научных групп занимаются ОКТ. В настоящее время проводятся исследования по применению ОКТ в гинекологии в Массачусетском университете, Гарвардской медицинской школе, Андерсонском раковом центре, Кливленд Клиник, Университете Аризоны, Юго-Западном институте исследования здоровья женщины. Первыми в мире начали проводить эндоскопические исследования на человеке российские учёные [257,305]. Наиболее успешно развиваются методы оптической визуализации микроструктуры ткани шейки матки, использующие свет для получения прижизненного изображения [150,159]. Комплексные исследования в России по изучению диагностических возможностей ОКТ при патологии шейки матки были начаты в 1997 г. В настоящее время единственной научной группой в РФ, занимающейся этой проблемой, является группа врачей и физиков в г. Нижнем Новгороде (ИПФ РАН, ПИМУ). В совместных работах бостонской, нижегородской, тexasской групп были описаны ОКТ-признаки – признаки морфологических состояний шейки матки, присущие здоровому экзоцервиксу, эндоцервиксу и неопластическим процессам, основывающиеся на потере контрастности изображений [40,214, 304].

На основании проведенных исследований установлена высокая эффективность ОКТ в прижизненной визуализации слизистой оболочки шейки матки. По результатам слепого теста установлено, что метод ОКТ имеет высокую диагностическую эффективность в распознавании патологии шейки матки: чувствительность метода составила 82%, специфичность – 78%, диагностическая точность – 81% [87].

### **1.3. Профилактика ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней цервикальных заболеваний**

По мнению экспертов ВОЗ важен комплексный подход к борьбе с РШМ, включающий меры как первичной, так и вторичной профилактики [335,336]. Первичная профилактика заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, заключается в снижении вероятности или предотвращении заражения HPV.

Международное агентство по исследованиям в области рака (IARC) в 2007 году признало папилломовирусную инфекцию вакциноуправляемой заявив, что предотвращение заражения и персистенции ВПЧ можно однозначно считать профилактикой РШМ [320].

В настоящее время доступной первичной профилактикой РШМ является вакцинация от HPV. Высокая эффективность вакцин может существенно снизить частоту развития рака шейки матки, предотвратив 70% новых случаев (ESMO). В России зарегистрированы две кандидатные вакцины, продемонстрировавшие высокую – более чем 95%-ую эффективность в предотвращении развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний: персистирующей ПВИ (существующей более 6 месяцев), условно служащей первой точкой отсчёта и возникновения предраковых заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы [91].

В середине 1980-х гг. методом генной инженерии был наработан структурный белок L1 ВПЧ, который путём спонтанной самосборки формирует вирусоподобные частицы (VLP) внешне идентичные ВПЧ. Ввиду того, что VLP не содержат ДНК ВПЧ, инфицирование вирусом не происходит [162].

Работа над созданием вакцин велась исследователями разных стран, особенно большой вклад в решение данной проблемы внесли австралийские ученые. За период с 2007 по 2011 гг. в Австралии в результате проведения вакцинации, как метода первичной профилактики РШМ, удалось снизить заболеваемость предраковыми заболеваниями шейки матки на 38% и

существенно снизить заболеваемость аногенитальными бородавками у женщин до 30 лет [320].

Очевидно, что вакцины не предохраняют от всех высокоонкогенных ВПЧ, хотя обладают перекрестной эффективностью в отношении некоторых высокоонкогенных генотипов ВПЧ – 31, 33, 45 [151,255].

Эффективного снижения заболеваемости злокачественной патологией, ассоциированной с ВПЧ высокого онкогенного риска, следует ожидать не ранее, чем через 10-20 лет с учетом проведения широкомасштабной вакцинации [205]. Это затруднено тем, что в настоящее время иммунизация против ВПЧ не входит в Национальный календарь профилактических прививок, рекомендованных Минздравом России [166], а высокая стоимость вакцины препятствует широкому её применению (ESMO). Поэтому, несмотря на все большее распространение вакцинации в РФ и мире, вторичная профилактика онкологической патологии шейки матки – скрининг – остается основным методом предотвращения цервикального рака [234,335].

Под скринингом подразумевается набор доступных в применении неинвазивных диагностических методик – тестов, не требующих больших временных и финансовых затрат, при помощи которых возможно регулярно проводить информативные обследования значительных когорт населения, охватывающих не менее 80% популяции, с целью раннего активного выявления и последующего лечения бессимптомно протекающего злокачественного заболевания [185]. Наиболее распространенным методом скрининга является ПАП-тест.

В США цитологический скрининг проводится с 50-х гг. XX в., в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии – с 60-х гг., в Германии, Бразилии и других странах – с 70-х гг. [151].

За последние 50 лет обследование на атипичные клетки с использованием цитологического метода Папаниколау на три четверти уменьшило заболеваемость РШМ в мировом масштабе. В Исландии, где общенациональные программы охватывали возрастные группы 29-59 лет,

почти на 100%, за 20 лет смертность от РШМ снизилась на 80%, в Финляндии – на 50%, в Швеции – на 34%. В Дании, при охвате 40% населения, смертность снизилась на 25%, а в Норвегии, при 5% охвате населения – на 10% [181].

Ежегодный цервикальный контроль регламентирован приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Так, разд. VII (п. 84) определён порядок оказания медицинской помощи женщинам с обязательным осуществлением цитологического скрининга на наличие атипических клеток шейки матки при проведении профилактических осмотров, а приложение № 20 включает в базовый спектр обследования в амбулаторных условиях как обязательный минимум: цитологию мазков (РАР-тест) 1 раз в год, далее – по показаниям.

В 2013 г. в кратком издании национального руководства по онкологии были изложены последние рекомендации по проведению цитологического скрининга рака шейки матки в РФ:

- скрининг необходимо начинать спустя 3 года после 1-го полового контакта, но не позже 21 года;
- периодичность скрининга: ежегодно в течение первых 2-х лет, при нормальных показателях цитологических мазков – далее каждые 2-3 года;
- прекращение скрининга возможно у женщин в возрасте 70 лет и более с интактной шейкой матки, имевших три и более зарегистрированных последовательных отрицательных результата цитологических исследований в пределах последних 10 лет [116].

Результаты цитологических мазков могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными, что может быть обусловлено: воспалительными процессами, вызванными ИППП и/или условно-патогенной микрофлорой; беременностью; изменениями шейки матки, связанными с оперативными вмешательствами; нарушением взятия материала; некачественным приготовлением мазка; ошибочной

интерпретацией цитологической картины врачом-цитологом; отсутствием рандомизированного «слепого» контроля цитопатологом-консультантом не менее 10% цитологических мазков, оцененных менее опытными специалистами как негативные, то есть без патологии [35,116]. Кроме того, цитологи дают до 15% результатов неясного значения (ASC-US), что приводит к удорожанию программы цитологического скрининга [219].

Необходимо отметить, что в России лишь небольшая часть цитологических исследований проводится с окраской по Папаниколау, соответствующей международным стандартам. Основная часть мазков окрашивается по методу Романовского-Гимзы или используется модификация этого метода, что приводит к еще большему снижению чувствительности и специфичности анализа [123]. При этом до 20% случаев РШМ в развитых европейских странах остаются не диагностированными из-за ограниченной чувствительности метода Пап-скрининга. По данным зарубежных авторов, у 24-32% женщин выявляли развитие инвазивного РШМ при нормальном цитологическом результате Пап-теста [325].

Осмотр шейки матки при кольпоскопическом исследовании требует специальной подготовки специалистов и дорогостоящего оборудования, поэтому не может использоваться в скрининге как основной. Кроме того, кольпоскопические методы обладают невысокой чувствительностью (88,4%) и специфичностью (43,2%) [180,227], а разнообразным кольпоскопическим картинам не всегда соответствуют строго определенные морфологические заключения [14].

Важную роль играет совершенствование методов диагностики папилломавирусной инфекции и правильная интерпретация результатов обследования [71].

В опубликованных за последние годы исследованиях продемонстрировано, что определение ВПЧ методом ПЦР обладает большей чувствительностью по сравнению с цитологическим исследованием при прогнозе онкологической патологии шейки [256,269,293].

Чувствительность скрининга на ВПЧ составляет около 97%, в то время как чувствительность цитологического скрининга – 34-80% случаев [83]. Однако своего рода «платой за высокую чувствительность ВПЧ-скрининга» является его низкая специфичность [234].

Лица с положительным результатом тестирования рассматриваются, как имеющие потенциальный риск развития патологии шейки матки [123].

Существуют сомнения по поводу введения скрининга на ВПЧ вместо цитологического, обусловленные большим количеством выявления женщин с положительными результатами на ВПЧ высокого онкогенного риска, что ведет за собой дополнительные финансовые затраты, так как требуется дальнейшее обследование этих пациенток [30]. Один из вариантов повышения специфичности исследования для идентификации ВПЧ – это дополнительное использование цитологического метода после получения положительного результата теста. Дополнительную диагностическую ценность имеет количественный вариант ПЦР для определения генотипа ВПЧ (ПЦР в реальном времени). Этот метод дает возможность прогнозировать течение инфекции, способствуя ранней дифференцировке персистирующей и транзитной инфекции, позволяет увеличить интервал между обследованиями и начинать скрининг в более позднем возрасте, а также осуществлять контроль качества лечения [81,86,188]. Цитологическое исследование позволяет избежать гиподиагностики онкологической патологии при ВПЧ-негативных РШМ, доля которых составляет до 7,1% при 1-й стадии РШМ, до 42,3% – на 2-й стадии и до 57% – на 3-й стадии, чаще регистрируется у женщин более старшего возраста (до 69,2% случаев – у пациенток 40-62 лет и 7,1% случаев у женщин до 40 лет) [67,159].

Некоторые ученые предлагают проводить одновременное выявление ВПЧ методом ПЦР и использование ПАП-теста [293,300]. Такой вариант скрининга с 2003 г. применяют в США и Великобритании у женщин старше 30 лет. Женщинам с нормальными результатами цитологического исследования и отрицательным тестом на ВПЧ высокого онкогенного риска

повторный скрининг осуществляют через 5 лет, женщинам с нормальными результатами цитологического исследования и положительным результатом на ВПЧ высокого онкогенного риска повторяют оба теста через 12 месяцев или проводят тестирование на ВПЧ 16/18 типов. При позитивном результате на ВПЧ 16/18 типов проводят кольпоскопическое исследование шейки матки, а при негативном результате – повторяют тестирование через 12 месяцев [225]. Экономические исследования, проводившиеся в Великобритании, Нидерландах, Франции и Италии, показали, что комбинированное тестирование имеет обоснованное увеличение стоимости обследования по сравнению с цитологическим скринингом, так как позволяет повысить ожидаемую продолжительность жизни женщин в мире [287].

Очевидно, что при отсутствии единого диагностического теста для прогноза онкологической патологии репродуктивной системы женщин, необходимо экономически обоснованное сочетание методик, дальнейшее исследование качества диагностических тестов. Правильно выбранный метод локального воздействия при диагностике заболеваний шейки матки (в соответствии с клиническими данными, результатами кольпоскопического, цитологического, молекулярно-биологического и гистологического исследований) повышает эффективность их лечения, снижая риск возникновения РШМ [42].

#### **1.4. Методы лечения ВПЧ-индуцированной патологии шейки матки**

Возможности лечения ПВИ гениталий у женщин в современных условиях включают: физиохирургическое лечение; цитотоксические препараты; иммунокорректирующие средства; препараты, действующие на репликацию, транскрипцию и трансформацию ДНК ВПЧ и неспецифические средства. Тем не менее, несмотря на обилие лечебных возможностей, специфических препаратов против ВПЧ пока не создано, и каждый из перечисленных методов имеет свои достоинства и недостатки [166].

Тактика в отношении женщин с ПВИ гениталий неоднозначна и в ряде случаев излишне агрессивна. Вероятность самопроизвольного очищения от ВПЧ-носительства и возможность спонтанной регрессии как клинических, так и субклинических форм ПВИ, склоняет ряд исследователей в сторону наблюдательной тактики, что является экономически целесообразным [306]. Вместе с тем, высокая вероятность перехода доброкачественных ВПЧ-индуцированных поражений в ЦИН и РШМ, заставляет искать пути лечения и профилактики, которые могли бы снизить заболеваемость и распространение этой инфекции. Наиболее действенным считается комплексное лечение, включающее неспецифическую противовирусную терапию и местное воздействие на измененные участки генитального тракта. Комбинированное лечение, при котором производится удаление патологического очага на фоне системного противовирусного и иммуномодулирующего лечения с целью снижения частоты рецидивов, ведет к элиминации ВПЧ у 77,8-95% больных [143,169,174].

Результат лечения папилломавирусной инфекции во многом зависит от состояния иммунного статуса пациента, при этом достичь полной элиминации ВПЧ удастся не всегда, так как отсутствуют медикаментозные средства, влияющие на этиологический агент заболевания [51,68,69,134,143], тем не менее необходимость противовирусного и иммуномодулирующего лечения продиктована общепризнанным фактом значительной степени влияния состояния иммунной системы в определении характера течения ВПЧ-инфекции [130,220].

Одним из самых апробированных системных иммуномодуляторов, включенных в Европейские стандарты лечения ПВИ, является инозин пранобекс (Inosine Pranobex), обладающий также противовирусным действием за счет подавления репликации вирусов. Механизм его действия заключается в восстановлении активности и стимулировании Т-лимфоцитов, натуральных килеров и макрофагов, а также усилении синтеза интерферонов, что патогенетически обуславливает его назначение при ПВИ гениталий



[164,192]. В 19 клинических испытаниях (n=5367) была доказана эффективность препарата в 64,9% случаев монотерапии и достоверно выше (87,4%) – в составе комплексного лечения [150].

В результате проведения в 2008 г. Общероссийской многоцентровой программы «Астра», изучающей эффективность Инозин Пранобекса при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний у 6191 пациенток, было выявлено, что после лечения в случае наличия нормальной кольпоскопической картины койлоцитоз сохранялся лишь у 71 пациентки из 1367. Эффективность монотерапии остроконечных кондилом Инозин Пранобексом составила 91%, а эффективность комбинированного лечение CIN I - 90%, CIN II – у 82%, субклинических форм ВПЧ-ассоциированных поражений эпителия – 91% [155,192,216].

Исследование, проведенное Клинышковой Т.В. и соавт. (2013) показало, что применение Инозин Пранобекса приводит к регрессу LSIL в 70% случаев, элиминации вируса – в 83,3% [70].

По итогам специального заседания, прошедшего в апреле 2012 г. в Риме, который был посвящен разработке эффективных подходов к ведению пациенток с «минимальным» повреждением эпителия шейки матки и ВПЧ-инфекцией, было рекомендовано широкое внедрение применения препарата Изопринозин у женщин с длительной персистенции ВПЧ высокоонкогенных типов [184].

В настоящее время ведутся исследования с целью создания терапевтической вакцины против ВПЧ, которая может стать патогенетическим методом лечения, блокируя цикл репликации вируса папилломы человека в эпителиальных клетках с последующей их элиминацией [51]. Однако убедительных данных о терапевтическом эффекте данной вакцины пока не получено, хотя есть первые обнадеживающие результаты научных исследований [247].

Показанием к физиохирургическому лечению служат наличие объемных новообразований или атипически-измененного эпителия.

Патологический участок должен быть иссечен с наименьшим причинением боли женщине и минимальным риском последующих топографических изменений [14].

Наиболее распространёнными методиками хирургического лечения считаются абляция и петлевая эксцизия. Первая из них является более щадящим методом и используется преимущественно при доброкачественных процессах, может быть выполнена при зоне трансформации I и II типов; наличии типичных кондиломам; удовлетворительной кольпоскопии, соответствующей гистологическому заключению [164]. При ЦИН тяжелой степени предпочтителен второй вариант или более радикальные оперативные методики.

Абляция подразумевает электро-, радиокоагуляцию, аргоноплазменное воздействие на патологический участок. К деструктивным методам относятся также криолечение и лазерная вапоризация. Главное условие в данном случае – это цитологическое или гистологическое подтверждение доброкачественности процесса и деструкция всей зоны патологии. Осложнения после лечения возникают достаточно редко, что оптимально для планирующих беременность пациенток [39]. При этом его эффективность колеблется в широких пределах от 45 до 97%, а частота рецидивов достигает 15-50% [19], что может быть обусловлено наличием воспаления во время процедуры, неверной деструкцией исключительно поверхностных слоев эпителия, неполным разрушением зоны трансформации, ВПЧ-реинфицированием излеченных участков или активацией инфекции [163].

Преимуществами криотерапии являются безболезненность, отсутствие рубца, простота и дешевизна. Основные недостатки: отсутствие возможности получения гистологического подтверждения, воздействия на только необходимый объем ткани, повреждение здоровых участков [7].

Использовать лазер при любой степени ЦИН позволяет высокая интенсивность лазерного излучения, которая позволяет сконцентрировать в малом объеме значительную энергию [14,42]. К преимуществам метода

относят: избирательную коагуляцию ткани с контролем глубины и протяженности, хороший гемостаз, быстрое заживление и минимальное рубцевание. Недостатки обусловлены отсутствием материала для гистологического исследования, необходимостью анестезии и средств защиты персонала, трудоемкостью и высокой стоимостью [117].

Широко применяемые в нашей стране методы электролечения (диатермокоагуляция) часто являются причиной грубого рубцевания, термического ожога здоровых тканей, что негативно влияет дальнейшую репродуктивную функцию женщины.

Наиболее перспективен радиоволновой метод лечения, который обладает множеством несомненных преимуществ, в связи с чем является более предпочтительным в клинической практике [42].

У женщин с аномальными Пап-мазками, аномальными результатами кольпоскопии применяют петлевую электроэксцизию (LEEP, LLETZ) – иссечение патологической зоны тонкопроволочной электропетлей с захватыванием нижней части цервикального канала. Главное достоинство эксцизионной методики – возможность тотальной гистологической оценки удаленного участка. Метод признан наиболее адекватным для пациенток с тяжелыми ЦИН, ЦИН I длительностью более 18 месяцев при II и III типе ЗТ или при невозможности динамического наблюдения, поскольку он достаточно высокоэффективный, недорогой, простой, доступный, а также не требующий госпитализации [79,117].

Разновидностью эксцизии с более глубоким удалением ткани до внутреннего зева со значительным иссечением цервикального канала является конизация. Показаниями для нее являются: неудовлетворительные результаты КС, противоречивость данных диагностики, отсутствие визуализации границы изменений или ЗТ, микроинвазивность поражения [79].

Радиоволновой метод более приемлем для проведения терапевтической эксцизии или конизации по сравнению с электропетлей, так как обеспечивает

достаточно надежный гемостаз и сопровождается минимальной зоной бокового коагуляционного некроза, что является оптимальным условием для заживления ран [176].

Эксцизии и конизацию шейки матки возможно выполнять также электрорадиохирургическим методом, который представляет собой усовершенствованный вариант электротерапии с помощью радиоволновой методики. В то же время при использовании метода электрорадиохирургии также происходит нежное рубцевание и впоследствии достигается хороший косметический эффект.

Электрорадиохирургический метод прост, относительно недорог и не требует специальных мер безопасности. Он лишен недостатков электрохирургии вследствие воздействия специально подобранного спектра радиоволн и использования широкого набора радиохирургических инструментов разной формы, а также площади рабочей поверхности, позволяющих производить биопсию, аблацию и эксцизию при хорошем гемостазе [42].

В то же время использование петлевой эксцизии ограничено у молодых нерожавших женщин, уменьшается объем влагалищной порции шейки матки, что ограничивает возможности для органосохраняющего хирургического лечения при рецидивах заболевания [165].

Частота рецидивов клинических проявлений составляет 25-50% и чаще всего обусловлена реактивацией вируса [69,150]. Персистенция ВПЧ сохраняется у 70% лиц, даже при отсутствии клинических проявлений [29]. Это может указывать на то, что большинство рецидивов являются либо продолжением заболевания, либо субклинической ВПЧ - инфекцией, которые не были должным образом ликвидированы. Тем более очевидно, что риск развития рецидива является высоким из-за лечебного воздействия только на клинически видимые поражения, не затрагивающего очаги латентной или субклинической форм ПВИ. Хроническая ВПЧ - инфекция типами высокого риска, экспрессия ДНК ВПЧ и реактивация вирусного генома ответственны

за развитие, существование и прогрессирование плоскоклеточной внутриэпителиальной неоплазии до инвазивно рака (от 15 до 70%) [106].

Выбор эффективного метода лечения патологии шейки матки, обеспечивающих сохранность анатомии и функции органа после хирургического вмешательства был и остается одним из актуальных вопросов. Известно, что персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска способствует продолжению развития диспластических изменений шейки матки [146,251,313], в связи с чем, выполнение ФДТ шейки матки имеет целью не только достижение противоопухолевого, но и противовирусного эффекта, так как фотохимическая реакция включает в себя помимо прямой гибели клеток и иммунный ответ [9].

Эффект фотодинамической терапии (ФДТ) основан на способности лекарственных препаратов-фотосенсибилизаторов (ФС) накапливаться в опухолевой ткани и при взаимодействии с излучением света определенной длины волны инициировать за счет серии фотофизических процессов повреждение и/или разрушение структур опухоли. Основными мишенями ФДТ являются опухолевые клетки, микрососудистая сеть опухоли и окружающей стромы, а также инфильтрирующие опухоль клеточные элементы иммунной системы организма. В результате реализации фотодинамической реакции происходит геморрагический некроз опухолевой ткани и её замещение соединительнотканными структурами [9].

Сохранение структурно-функциональных характеристик шейки матки является одним из основных направлений в решении вопроса лечения предрака и микроинвазивного цервикального рака в репродуктивном возрасте.

### **1.5. Течение гестационного процесса и родов после лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии**

Известно, что наличие ПВИ у беременных всегда сочетается с различными видами урогенитальных инфекций и сопровождается

изменением местного иммунитета. Частота развития гестационных осложнений и неблагоприятных исходов беременности при ПВИ достоверно выше при наличии клинических проявлений по сравнению с беременными без патологических изменений шейки матки. Следовательно, необходимость дифференцированного подхода к проведению предгравидарной подготовки и ведению беременности у женщин с ПВИ очевидна [32].

Обнаружено, что ВПЧ оказывает негативное влияние на процессы имплантации и плацентации, приводя к спонтанным абортам [81]. Установлен также интранатальный механизм заражения детей за счет аспирации цервикального и вагинального секретов ВПЧ-позитивных матерей с развитием папилломатозного поражения гортани [18,130].

Несмотря на то, что ВПЧ обнаруживают в амниотической жидкости, риск его перинатальной передачи оценивается как низкий. ВПЧ может передаваться трансплацентарно (от матери ребенку через плаценту во время беременности) и интранатально (во время родов, в том числе при родоразрешении путём операции кесарева сечения) [37,41,303].

По мнению некоторых авторов, беременность может являться фактором риска развития ПВИ или приводить к увеличению репликации и персистенции вируса папилломы человека [18]. Возможно, это связано с тем, что эстрогены и прогестерон увеличивают экспрессию ВПЧ в цервикальном канале, а также способствуют клеточной пролиферации и канцерогенезу, являясь кофакторами вирусного канцерогенеза.

На поверхности опухоли располагаются рецепторы к эстрогенам и прогестерону (estrogen receptor=ER, progesterone receptor=PR), которые являются белковыми молекулами [302]. Данные о роли ER в инициации карциномы шейки носят противоречивый характер. В исследованиях показаны статистически значимые тенденции снижения ESR1 с ростом злокачественности новообразования и ЦИН [258], а потеря ESR1 способствует прогрессии ЦИН и РШМ [294].

J. Monsonego [et al.] (1993), определяли концентрацию гормональных рецепторов в тканях здоровой шейки матки, а также при различной патологии: ЦИН, плоскоклеточном РШМ, ПВИ, остроконечных кондиломах. Было обнаружено, что при РШМ имеется очень мало рецепторов, при высоких степенях ЦИН, ПВИ – очень высокий уровень прогестероновых рецепторов, а при кондиломах, вызванных ВПЧ 6-го и 11-го типов, определялось много эстрогеновых рецепторов. Полученные данные позволили авторам предположить, что прогестерон является кофактором ЦИН [260], так как прогестерон усиливает способность ДНК ВПЧ вызывать трансформацию клеток. Учёные полагают, что повреждения, вызванные вирусом папилломы, усугубляются во время беременности, а риск возникновения РШМ возрастает, когда содержание прогестерона достигает высокого уровня. Эстрогены, воздействуя на рецепторы прогестерона, увеличивают экспрессию вируса папилломы человека. В исследованиях показано повышение экспрессии PGR в LSIL и HSIL, и снижение у пациенток с инвазивным раком шейки матки [260].

В литературе имеются разноречивые мнения об особенностях беременности и родов после хирургического лечения шейки матки. Одни авторы считают, что оно не приводит к серьезным осложнениям [254], другие отмечают неблагоприятное влияние манипуляций на их течение [26,285].

Ряд исследований были направлены на изучение характера возникающих повреждений в тканях шейки матки и исследование ее функции после проведённого деструкционного и эксцизионного лечения. Так, данные, опубликованные как в отечественной, так и в зарубежной литературе, касающиеся течения беременности и родов после криодеструкции опухолей шейки матки, свидетельствуют о том, что криотерапевтическое воздействие на шейку матки исключает ее рубцовые изменения и не оказывает существенного влияния на течение беременности, родов и состояние плода [21].

Исследование состояния шейки матки и особенностей беременности и родов после лазерного воздействия, используемого при лечении предраковых заболеваний шейки матки, также указывают на сохранение её функции, нормальное течение беременности и родов [326].

Шипуржицкая З.И. с соавт. (1985) провели клинико-статистический анализ 537 историй родов после диатермокоагуляции и диатермоэксцизии шейки матки. По данным авторов, лечение не оказало отрицательного влияния на генеративную функцию. Однако, течение беременности осложнилось поздним токсикозом в 11,2% случаев, анемией – в 4,9%, перенашиванием – в 4,3%, угрозой невынашивания – в 7,7%, аномалиями родовой деятельности, потребовавшими родовозбуждения – у 23,1% женщин [23].

Магафуров Р.Ф. с соавт. (1988) отмечали, что нередко после лечения методом диатермокоагуляции в тканях шейки матки наступают изменения, которые способствуют появлению акушерской патологии во время беременности и родов: возрастает количество аномалий прикрепления и расположения плаценты, дистонии и ригидности шейки матки, несвоевременного излития околоплодных вод, слабой родовой деятельности, увеличивается процент перинатальной патологии, осложнений в последовом и раннем послеродовом периодах [98].

В работах, посвященных изучению влияния ампутации шейки матки на течение беременности и родов, отмечено, что последняя приводит к формированию истмико-цервикальной недостаточности. Имеют место и другие осложнения, такие как: стеноз цервикального канала, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, дистония шейки матки в родах и т.д. [6].

Суммируя вышеизложенное, очевидно, что инвазивная диагностика должна быть сведена к минимуму в группе женщин репродуктивного возраста, так как по данным Подистова Ю.И. [138] и Ивановой М.Н. [57]



более, чем у половины женщин с любыми инвазивными вмешательствами на шейке матки в анамнезе, осложняется течение беременности и родов.

Возможность сохранения фертильности является основным вопросом у пациенток репродуктивного возраста с плоскоклеточными изменениями высокой степени и микроинвазивной карциномой, когда при отсутствии рецидива беременность допускается через 2-3 года после лечения [196].

Проведение настоящего исследования продиктовано безусловной значимостью проблемы ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии, необходимостью выбора оптимальных способов выявления заболеваний шейки матки у беременных, и неоднозначностью мнений относительно мониторинга шейки матки во время беременности у женщин, пролеченных ранее по поводу вирус-индуцированных цервикальных состояний.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящее научное исследование проводилось на базе гинекологической клиники Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, роддома № 4 и женских консультаций г. Н. Новгорода в период с 2015 по 2018 год.

### **2.1. Контингент исследуемых женщин**

В данное научное исследование вошли 120 беременных в возрасте от 18 до 45 лет, прошедших в прегравидарном периоде лечение по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии.

Обследованные были разделены на 2 группы:

первую группу (N1) составили 70 беременных, пролеченных ранее по поводу ВПЧ-ассоциированных состояний ЦИН 1-; ретроспективно мы разделили данную группу пациенток на 2 подгруппы: подгруппа N1A – 38 пациенток, в отношении которых была выбрана консервативная тактика (54,3 %) и подгруппа N1B – 32 женщины, подвергшиеся ранее радиоволновому деструктивному лечению (45,7%);

вторую (N2) группу - 50 беременных, перенесших ранее хирургическое лечение плоскоклеточных изменений высокой степени и микроинвазивного рака.

Контрольную группу составили 18 беременных, не имеющих в анамнезе и на момент исследования цервикальную патологию.

Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации» по проведению научных исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Протокол заседания №13 от 05.11.2015 года).

При обследовании пациенток тщательно изучался акушерско-гинекологический и соматический анамнез, выполнялся общий и

гинекологический осмотр, а также лабораторные и инструментальные исследований.

## **1.2. Лабораторные методы исследования**

### *1.2.1. Исследование микробиоценоза нижнего отдела генитального тракта*

Всем пациенткам при постановке на учет по беременности выполнялось взятие мазков из влагалища, цервикального канала и уретры с последующим микроскопическим исследованием на базе клинико-диагностической лаборатории Областной клинической больницы им. Семашко.

Биологический материал получали одноразовыми стерильными щетками. Биологический мат, помещали в транспортный раствор и доставляли в лабораторию. Там производилось окрашивание биоматериала метиленовым синим и по Граму, а затем его тщательная микроскопия.

Затем для выявления условно-патогенных и патогенных микроорганизмов проводилось исследование этого же материала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Обязательные возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта обнаруживались в формате «реальное время» (ПЦР-real time) на наборах фирмы «ДНК-технология», «Интерлабсервис» (Россия, Москва), а условно-патогенные микроорганизмы выявлялись с использованием тест-системы «Фемофлор-16» и «Фемофлор-скрин» производства фирмы «НПО ДНК - Технология» (Россия, Москва).

### *2.2.2. Цитологическое исследование*

Всем беременным проводилось цитологическое исследование материала с экзо- и эндоцервикса методом жидкостной цитологии. Учитывая отсутствие четких рекомендаций о сроке и кратности проведения цитологического скрининга во время беременности, мы сочли

целесообразным оценивать цервикальный эпителий во время беременности дважды: в 10-12 недель и в 30-32 недели гестации.

Обязательным условием для забора материала на цитологическое исследование являлась нормофлора влагалища.

Шейку матки обнажали в зеркалах и очищали от слизи сухим стерильным тампоном, выполняли кольпоскопию. Затем с помощью стерильной одноразовой щетки Cervix-brush получали соскоб с экзоцервикса и начальных отделов цервикального канала. Для этого латеральные щетины плотно прижимались к поверхности экзоцервикса, а конус щетки вводился в цервикальный канал, и затем очень осторожно, чтобы не травмировать гестационно измененную шейку, проводили 5 полных круговых вращений — три по часовой стрелке и два - против часовой стрелки.

При беременности осмотр переходной зоны при кольпоскопии обычно облегчен, из-за перемещения цилиндрического эпителия из цервикального канала на экзоцервикс. Но в единичных случаях при кольпоскопии определялась зона трансформации III типа, тогда забор образца на цитологическое исследование осуществляли в 2 этапа: первым этапом, с помощью щетки Cervix-brush, получали материал с экзоцервикса, совершив большое число разнообразных движений по поверхности влагалищной порции шейки матки; затем вторым этапом, с помощью щетки Cyto-brush, очень осторожно получали материал из цервикального канала.

Забор материала для цитологического исследования осуществлялся диссертантом.

Наконечник щетки с биосубстратом помещали в буферный раствор с 24%-м содержанием этанола и отправляли в клиничко-диагностическую лабораторию Областной клинической больницы (ОКБ) им. Н.А. Семашко, г. Нижний Новгород.

В лаборатории выполнялось приготовление препаратов методом жидкостной цитологии системой BD Sure Path с использованием устройства для обработки микропрепаратов Prep Stain, основанном на

полуавтоматической процедуре подготовки аспирата цервикальных клеток. Первым этапом выполнялась рандомизация образца – выделение клеток из биологического материала с помощью встряхивания на шейкере, затем полученная клеточная взвесь дважды центрифугировалась для приготовления концентрированного клеточного осадка. Следующим этапом происходило обогащение клеточного осадка (очистка от эритроцитов, детрита, элементов воспаления) с помощью аппарата Prep Mate, который перемешивал образец, извлекал его из пробирки с консервантом и наносил на плотный реагент в центрифужной пробирке. Затем аппарат Prep Stain выполнял автоматизированный перенос образцов из центрифужной пробирки на предметное стекло, результатом чего было получение тонкослойного микропрепарата. Последним этапом было поэтапное окрашивание микропрепарата по методу Папаниколау.

Исследование микропрепарата выполнялось при 10-кратном увеличении «змеевидным» методом по всему стеклу. Оптимальным способом являлось двукратное исследование каждого стекла — просмотр по горизонтали и по вертикали. Изучение цитологических препаратов проводилось врачом – цитологом высшей квалификационной категории с помощью светового микроскопа, предназначенного для клинической лабораторной диагностики и морфологии при исследовании объектов в проходящем свете с освещением по методу светлого поля МИКМЕД – 6 в цитологической лаборатории ОКБ им. Н.А. Семашко. Видимое увеличение микроскопа от 10 до 1000.

Для интерпретации цитологических мазков использовалась классификационная система Бетесда (2001г), включающая цитологическую картину в пределах нормы (доброкачественные изменения клеток и реактивные изменения); ASC-US – атипичные клетки неясного значения; L-SIL – низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения, объединяющие цитологические изменения, указывающие на цервикальную интраэпителиальную неоплазию первой степени (ЦИН I) и индуцированные

ВПЧ морфологические изменения; H-SIL - интраэпителиальные поражения высокой степени, характерные для умеренной (ЦИН II) и тяжелой (ЦИН III) цервикальной интраэпителиальной неоплазии, карциномы *in situ*.

### **2.3. Инструментальные методы исследования**

#### *2.3.1. Кольпоскопическое исследование*

Всем беременным в 10-12 и 30-32 недели гестации проводилось расширенное кольпоскопическое исследование с помощью кольпоскопа «Sensitec OC-100» (Производитель: Arxmed, Нидерланды), обеспечивающего пять ступеней оптического увеличения от 4 до 25 крат с цифровой видеосистемой и программным обеспечением.

По общепринятой методике осматривалась шейка матки, вульва и влагалище, а также кожные покровы и слизистая аногенитальной области с целью выявления кондилом, характерных для ПВИ.

Во время расширенной кольпоскопии проводились эпителиальные и сосудистые тесты с использованием 3-5% раствора уксусной кислоты и 2% раствора Люголя (проба Шиллера), после чего оценивалась реакция тканей в ответ на их обработку. Внимание уделяли следующим параметрам: цвет, состояние сосудистого рисунка, поверхность и уровень многослойного плоского эпителия, стык эпителиев (характер и локализация), наличие и форма желез, реакция на 3% раствор уксусной кислоты, реакция на раствор Люголя, границы образований, тип эпителия.

Оценка и верификация кольпоскопических картин осуществлялась согласно новой классификации кольпоскопических терминов, предложенной Номенклатурным Комитетом Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy - IFCPC), которая была одобрена на 14 Всемирном Конгрессе IFCPC в июле 2011 в г. Рио де Жанейро.

Локализация патологических изменений отмечалась в кольпоскопическом протоколе, включающем помимо места расположения

очага поражения еще и полную его кольпоскопическую характеристику.

### 2.3.2. Оптическая когерентная томография

Всем пациенткам в сроки 10-12 и 30-32 недели гестации, при условии нормофлоры, выполнялось ОКТ-сканирование шейки матки в рамках ОКТ-кольпоскопического исследования, по методике, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии ПИМУ.

Для исследования использовался прибор - оптический когерентный томограф "ОКТ-1300У" в «скоростной» модификации, разработанный ИПФ РАН (г. Нижний Новгород), производится ООО «Биомедтех (г. Нижний Новгород), серийный номер прибора 325.13.09.031. Устройство рекомендовано к серийному производству и применению в медицинской практике Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (Регистрационное удостоверение: № ФС 022а2035/2213-05 от 14 сентября 2005 года). Последнее продление от 12.04.2012 (Регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13479). Сертификат соответствия № 8186057 от 23 октября 2008г. Последнее продление от 18.06.2012 (Декларация о соответствии РОСС RU.АГ58.Д00350).

Томограф представляет собой компактный переносной прибор весом 6,5 кг. Размеры базового блока - 42x37x18 см (рис. 2.1.). Все оптические и электронные части прибора расположены внутри, исключением является эндоскопический волоконно-оптический зонд (щуп) многоразового использования с внутренним электромеханическим сканированием. Технические характеристики томографа:

- зондирующее низкокогерентное излучение имеет центральную длину волны в районе 1,3 мкм;
- излучаемая мощность не более 8,85 мВт;
- пространственное разрешение по глубине - 15 мкм, латеральное – 20 мкм;
- скорость получения ОКТ-изображений ~ 8-10 кадров в секунду;

- глубина зондирования - до 1,4 мм;
- тип изображения: последовательность В – сканов с желто-коричневой палитрой, объединенных в фильм;
- зондирующее излучение подводится к тканям и принимается обратно через эндоскопический волоконно-оптический зонд с микросканером, внешний диаметр которого составляет 2,4 мм.

Рисунок 2.1.

**Оптический когерентный томограф "ОКТ-1300У"  
в «скоростной» модификации**



Зонд томографа по токсикологическим и санитарно-химическим показателям отвечает требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, кратковременно контактирующим с тканями человека. Конструкция зонда позволяет проводить его стерилизацию по общепринятому протоколу для эндоскопического оборудования.

При работе томограф подключается к сети переменного тока (потребляет не более 50 Вт мощности) и к персональному компьютеру, с помощью которого он управляется. На компьютере в этих целях установлен двухкомпонентный пакет программ.



«Программа для управления ОКТ» позволяет визуализировать на мониторе двухмерное ОКТ-изображение в режиме видеокadra (оптическая томограмма или ОКТ-картина), записывать аудио и видео комментарии, вносить их в базу данных.

«Программа для просмотра базы данных ОКТ» обеспечивает хранение и обработку результатов обследования, произведенных при помощи оптического когерентного томографа. Данная программа позволяла осуществлять синхронный просмотр ОКТ - томограмм, соответствующих видео и аудио материалов. Отчеты о выполненных обследованиях формировались и редактировались также с помощью данной программы.

ОКТ - исследование выполнялось по методике, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии ПИМУ [50, 63, 87, 88, 221].

Сначала выполнялась расширенная кольпоскопия и выбор наиболее подозрительных участков для ОКТ-сканирования. Через 5 минут после нанесения 3% раствора уксусной кислоты торцевое окно оптического зонда томографа подводился и прижимался к интересующим участкам слизистой экзоцервикса не менее 5 секунд. Происходило ОКТ-сканирование, и на экране компьютера мы получали оптическое изображение исследуемой точки в виде видеокadra, которое автоматически сохранялось в базе данных.

В ходе каждого обследования нами заполнялся индивидуальный отчет о проведенном исследовании, который также хранился на персональном компьютере. В отчете указывались данные о пациентке (фамилия, имя, отчество, возраст), информация о локализации и особенностях кольпоскопической картины исследуемой зоны.

Для ОКТ-сканирования мы всегда выбирали несколько участков слизистой экзоцервикса. В первую очередь фиксировалось ОКТ-изображение кольпоскопически неизменной слизистой оболочки шейки матки, которое служило контрольной томограммой. Затем для ОКТ-исследования выбирались зоны с различными кольпоскопическими изменениями, свойственными ВПЧ-ассоциированным состояниям экзоцервикса.

Полученные при исследовании ОКТ-изображения были представлены в желто-коричневой палитре. Сканируемые участки с большей интенсивностью сигнала были представлены оттенками желтого, а меньшей интенсивности в оттенках коричневого цвета.

Томограммы оценивались по следующему алгоритму:

- 1 этап - оценка качества изображения;
- 2 этап - описание признаков изображения;
- 3 этап - интерпретация этих признаков.

Первый этап – оценка качества изображений - проводился непосредственно во время выполнения исследования и заключался в определении их пригодности к дальнейшему анализу. Критериями отбора являлись наличие верхней границы томографического изображения и отсутствие артефактов. При несоответствии критериям отбора, обусловленном погрешностями в проведении исследования (нарушение контакта торцевого окна датчика и поверхности исследуемого органа вследствие дефекта прижатия, смещение поверхностей зонда и исследуемого объекта относительно друг друга в процессе сканирования, загрязнение торцевого окна датчика) причина их устранялась, и исследование возобновлялось.

Вторым этапом осуществлялось описание признаков ОКТ-изображения. Для этого использовали 2 параметра: описание динамических оптических свойств и покадровое описание оптических томограмм по универсальной схеме.

Описание динамических свойств основывалось на вариабельности изображения на мониторе компьютера во время исследования.

*Нединамические* томограммы отличались стабильностью оптических признаков.

Для *динамических* ОКТ-изображений было характерно изменение хотя бы одной из универсальных оптических характеристик:

- появление или исчезновение слоистости,

- изменение высоты оптического слоя,
  - изменение уровня сигнала в слое,
  - изменение глубины сканирования (скорости угасания сигнала в слое),
  - появление, исчезновение или изменение формы оптических включений,
- изменение характеристики границ по ровности, прерывистости и/или контрастности.

Стандартное описание полученных видеотомограмм по универсальной схеме осуществляли с помощью программы Free Video to JPG Converter v.5.0.73build 119, которая позволяла покадрово видеоматериал на фоторяд. Кадровка производилась на 50 фототомограмм и занимала по времени меньше минуты. Из полученного фоторяда выбирался наиболее информативный вариант, который подвергался описанию по универсальной схеме, разработанной в предыдущих работах по ОКТ [50, 63, 87, 88, 221].

Характеристика томограмм начиналась с зон *оптической неоднородности* в виде слоев и включений.

*Слой* - горизонтально ориентированная зона с примерно однородным (или постепенно угасающим) сигналом, имеющая границы с другими зонами.

Каждый слой в отдельности описывался по следующим параметрам: уровень сигнала, скорость и характер угасания сигнала, наличие включений с их описанием.

*Уровень оптического сигнала в слое* оценивался как интенсивный, умеренный и слабый.

*Включения* - зоны внутри слоя, отличающиеся по интенсивности от фонового сигнала самого слоя; по уровню сигнала выделялись включения гиперинтенсивные (уровень сигнала выше фонового) и гипоинтенсивные (уровень сигнала ниже фонового).

*Скорость угасания сигнала в слое* (характер снижения интенсивности сигнала в глубину изображения). Характеризовалась по 3 степеням: высокая, умеренная, низкая.

*Характер угасания сигнала в слое* описывался как равномерный, либо прерывистый.

*Характеристика границы между слоями* включала три основных признака: ровность (ровная, неровная), прерывистость (прерывистая, непрерывная), контрастность (контрастная, неконтрастная).

Показатель *контраста* аналогичен относительной эхогенности областей в ультразвуковых исследованиях. Контраст (высокий, средний, низкий), характеризует изменение (перепад) яркости на границе раздела сред с разным уровнем рассеяния. Чем больше перепад яркости на границе оптических областей томографического изображения, тем более выраженным оказывается контраст между ними.

Окончательным этапом являлась интерпретация полученных фототомограмм с формулированием заключения по полученному изображению. При этом оценивалась совокупность признаков: динамичность, структурность (бесструктурность) изображений, сохранение (нарушение) упорядоченности элементов, наличие включений и их характеристика.

Учитывая то, что настоящее исследование проводилось на контингенте беременных женщин, мы не имели возможность сопоставить полученные томограммы с цифровыми изображениями гистологических препаратов. Идентификация томограмм осуществлялась согласно описаниям различных цервикальных состояний, ассоциированных с ВПЧ, разработанных в предыдущих работах по ОКТ [50, 63, 87, 88, 221].

### *2.3.3. Ультразвуковое исследование шейки матки*

С позиций доказательной медицины (Rust и Berghella, 2017), измерение длины шейки матки у беременных группы риска по преждевременным родам и ИЦН должно производиться каждые 10-14 дней, начиная с 14-й недели беременности [232]. Однако, нет единого мнения, в какой срок гестации происходит максимальное изменение длины шейки матки, поэтому мы сочли

целесообразным изучить динамику длины шейки матки в зависимости от срока беременности. Динамическая эхографическая оценка шейки матки производилась нами всем пациенткам с 10-й по 22-ю неделю гестации с интервалом 12-14 дней.

Исследование выполнялось трансвагинально с помощью диагностической ультразвуковой системы экспертного класса Voluson 730 Expert и трансвагинального мультимодального датчика IC 5-9 (Производитель: General Electric Medical Systems, Германия).

Проводилось измерение длины шейки матки в мм, ширины цервикального канала и вычисление отношения длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева. Кроме того, при ультразвуковом исследовании оценивались особенности экоструктуры шейки матки.

По данным профессора Сидельниковой В.М. длина шейки матки, равная 3 см, является критической для угрозы прерывания беременности у первобеременных и у повторнобеременных женщин при сроке менее 20 недель и требует интенсивного наблюдения, при многоплодной беременности до 28 недель нижнюю границу нормы составляет длина шейки матки, равная 3,7 см для перво- и 4,5 см – для повторнобеременных. Длина шейки матки, равная 2,0 см, является абсолютным признаком истмико-цервикальной недостаточности и требует соответствующей хирургической коррекции.

Ширина шейки матки на уровне внутреннего зева в норме постепенно возрастает с 10-й по 36-ю неделю от 2,58 до 4,02 см.

А снижение отношения длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева до  $1,16 \pm 0,04$  см при норме, равной  $1,53 \pm 0,03$  см, является прогностическим признаком угрозы прерывания беременности [179].

Кроме того, по мнению Озерской И.А., укорочению длины шейки матки предшествуют изменения экоструктуры ткани шейки матки, которые эхографически проявляются в виде мелких жидкостных включений и ярких штриховых сигналов [121].

## 2.4. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи персонального компьютера, оснащенного пакетом программ Microsoft Excel 2013, STATISTICA 10,0.

Применялись методы вариационной статистики, для описания полученных результатов определяли среднее арифметическое ( $M$ ), ошибку среднего ( $m$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), частоту встречаемости (%).

Далее оценивалась нормальность распределения количественных показателей при помощи критерия Колмогорова. Если количественные показатели имели нормальное распределение, достоверность их различий рассчитывали при помощи критерия Стьюдента ( $t$ ). В случае распределения, отличного от нормального, достоверность различий между попарно сравниваемыми группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни ( $U$ ). С целью оценки различий между порядковыми показателями использовали критерий Хи – квадрат ( $\chi^2$ ) и точный критерий Фишера для малых выборок ( $F$ ).

Различие между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при вероятности ошибки  $p < 0,05$ . Значение  $p$  для  $\chi^2$  -критерия не указывалось в том случае, когда ожидаемые частоты в сравниваемых группах оказывались меньше 5.

Информативность ОКТ-кольпоскопии в настоящем исследовании оценивали по следующим операционным характеристикам: чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность (точность) теста.

Чувствительность – доля позитивных результатов теста в группе (в популяции) больных пациентов. Чувствительность — это мера вероятности того, что любой случай болезни (состояния) будет идентифицирован с помощью теста. В клинике тест с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат отрицателен.

Специфичность – доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов. Это мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни, с помощью теста. В клинике тест с высокой специфичностью полезен для включения диагноза в число возможных в случае положительного результата.

Диагностическая эффективность (точность) теста – это доля правильных результатов теста. Определяется как доля истинных результатов среди всех обследованных.

Данные показатели рассчитываются следующим образом:

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) * 100\%;$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} / (\text{ЛП} + \text{ИО}) * 100\%;$$

$$\text{Диагностическая эффективность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛО} + \text{ЛП}) * 100\%,$$

где

ИП (истинно положительные) - больные, выявленные с помощью теста;

ЛП (ложно положительные) - здоровые, имеющие положительный результат теста;

ЛО (ложно отрицательные) - больные, не выявленные с помощью теста;

ИО (истинно отрицательные) - здоровые, имеющие отрицательный результат теста.

### Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

Кодирование заболеваний шейки матки осуществлялось согласно Международной Классификации Болезней X пересмотра (1996г), а для постановки диагноза использовалась клиническая классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий по Роговской С.И. [161].

В данное научное исследование вошли 120 беременных в возрасте от 18 до 45 лет, прошедших в прегравидарном периоде лечение по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии.

Обследованные были разделены на 2 группы:

Первую группу (N1) составили 70 беременных (58,3%), пролеченных ранее по поводу ВПЧ-ассоциированных состояний ЦИН 1-; ретроспективно мы разделили данную группу пациенток на 2 подгруппы: подгруппа N1A – 38 пациенток, в отношении которых при предшествующем лечении была выбрана консервативная тактика (54,3 %) и подгруппа N1B – 32 женщин, подвергшиеся ранее радиоволновому деструктивному лечению (45,7%);

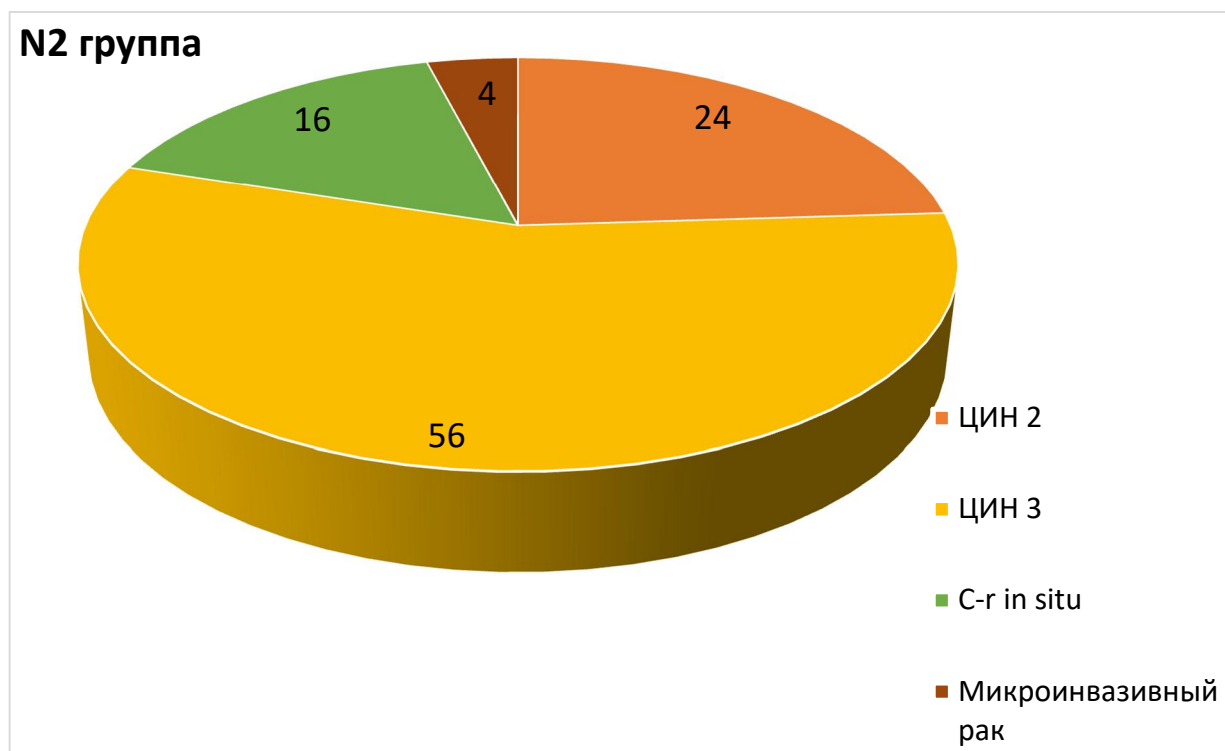
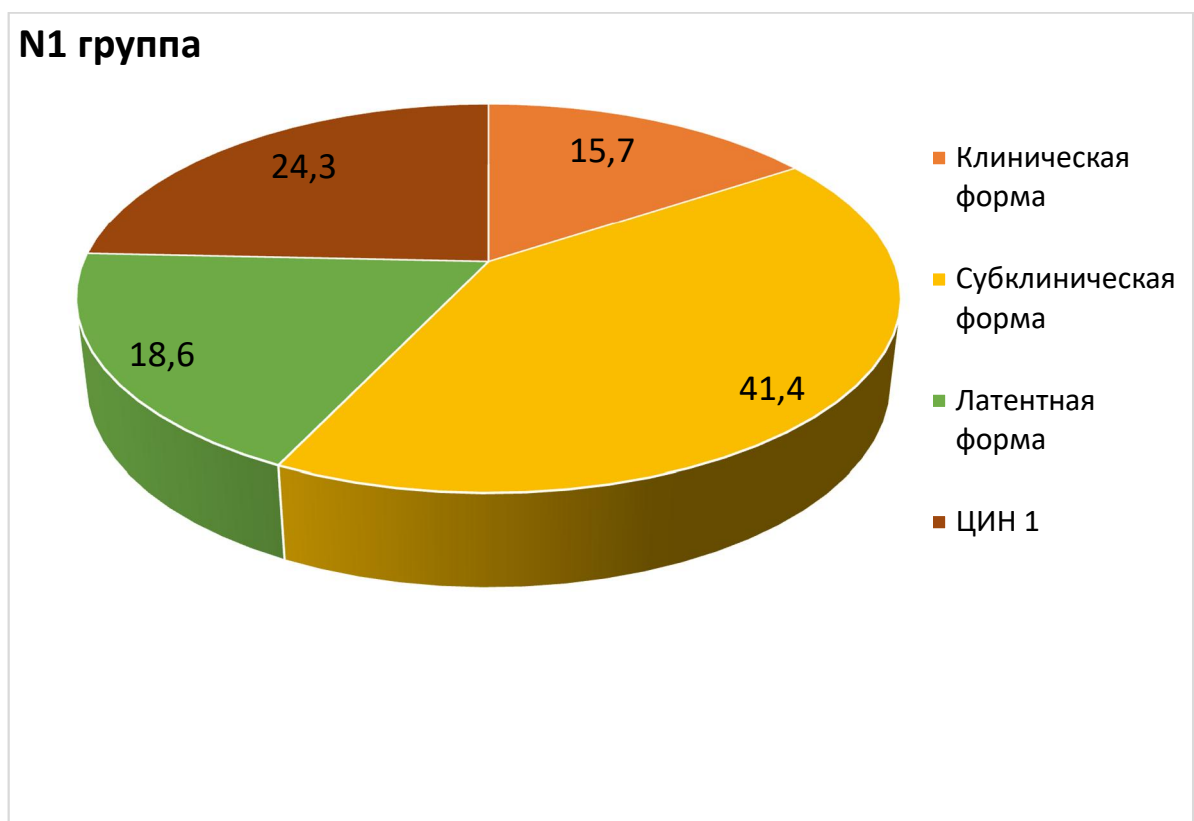
Вторая (N2) группа была представлена 50 беременными (41,7%), перенесшими терапию плоскоклеточных изменений высокой степени и микроинвазивного рака.

В таблице 3.1. представлена структура ВПЧ-ассоциированных поражений экзоцервикса у обследованных пациенток.

Данные таблицы демонстрируют достоверное преобладание в группе N1 пациенток с ПВИ без клеточной атипии ( $p=0$ ), а также превалирование субклинического течения ПВИ над латентным и клиническим (соответственно,  $p=0,002$  и  $p=0,005$ ). Пациентки группы N 2 статистически значимо страдали ЦИН III ( $p=0,0008$ ), чем ЦИН II, c-r in situ и микроинвазивным раком (табл. 3.1., рисунок 3.1.).



**Структура ВПЧ-ассоциированных поражений экзоцервикса у  
обследованных пациенток**



**Структура ВПЧ-ассоциированных поражений экзоцервикса у  
обследованных пациенток**

Нозология	N1=70 (58.3%)		N2 =50 (41.7%)	
	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%
<b>Клиническая форма ПВИ</b>	11	15,7	--	--
<b>Субклинические формы:</b>	29	41,4 <sup>x,y</sup>	--	--
-плоская кондилома	5	7,1	75,7*	
-малые формы	22	31,4		
-кондиломатозный цервицит	2	2,9		
<b>Латентная форма</b>	13	18,6	--	--
<b>ЦИН I</b>	17	24,3	--	--
<b>ЦИН II</b>	--	--	12	24,0 <sup>z</sup>
<b>ЦИН III</b>	--	--	28	56,0
<b>C-r in situ</b>	--	--	8	16,0
<b>Микроинвазивная плоскоклеточная карцинома</b>	--	--	2	4,0

Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): \* – с ЦИН I; <sup>x</sup> – с клинической формой ПВИ; <sup>y</sup> – с латентным течением ПВИ; <sup>z</sup> – с ЦИН III.

При анализе возрастного состава в группах обследованных, было выявлено, что возраст беременных женщин, вошедших в исследование,

колеблется от 18 до 45 лет. Средний возраст обследованных в группе N1 оказался равным  $26,8 \pm 0,9$  лет, причем пик наступления беременности (51,4%) приходился на возрастной интервал 26-30 лет. В группе N2 наиболее часто беременность наступила в возрасте 31-35 лет – 52 % женщин, а средний возраст составил  $32,3 \pm 1,4$  года. Таким образом, возраст женщин группы N1 был достоверно моложе по сравнению с пациентками группы N2 ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.2. и рис. 3.2.).

Таблица 3.2.

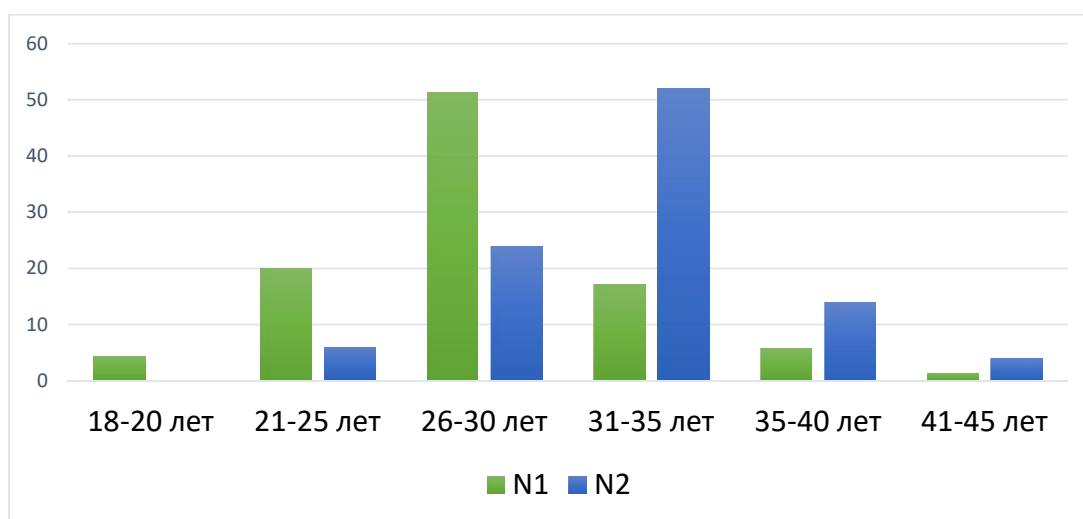
### Возраст беременных

Возрастная группа	N1=70		N2 =50	
	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%
18-20 лет	3	4.3	0	0
21-25 лет	14	20.0	3	6.0
26-30 лет	36	51.4*	12	24.0
31-35 лет	12	17.2*	26	52.0
35-40 лет	4	5.7	7	14.0
41-45 лет	1	1.4	2	4.0

Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): \* – с группой N2.

Рисунок 3.2.

### Распределение беременных по возрасту



Характеристика менструальной функции представлена в таблицах 3.3. и 3.4. Показатели в обеих группах обследуемых оказались практически одинаковыми, а имеющиеся отличия недостоверными согласно параметрическому критерию Стьюдента и непараметрическому  $\chi^2$ .

Таблица 3.3.

#### Характеристика менструальной функции у обследованных женщин

Характеристика	N1=70	N2=50
Возраст менархе, годы	12,4±1,5	12,7±1,6
Регулярные менструации	88,6% (n=62)	90% (n=45)
Продолжительность менструаций, дни	3,8±1,7	3,9±1,76
Продолжительность менструального цикла, дни	28,7±2,4	28,5±2,1

Таблица 3.4.

#### Количественная характеристика менструаций

Менструальные выделения	N1=70		N2=50	
	Абс.	Отн, %	Абс.	Отн., %
Умеренные	61	87,1	43	86,0
Обильные	7	10,0	6	12,0
Скудные	2	2,9	1	2,0

Изучение фертильного анамнеза показало, что 53,3% женщин в настоящем исследовании были первобеременными, при этом в группе N1 они составили 62,9%, а в группе N2 – 40%, что достоверно ниже ( $p=0,007$ ).

Статистически значимых различий в частоте медицинских аборт, неразвивающейся и внематочной беременности в группах выявлено не было.

Частота самопроизвольного выкидыша была достоверно выше в группе N2 ( $p=0,01$ ), причем следует отметить, что различалась лишь частота поздних выкидышей, в группе N1 их число было достоверно меньше - 2,8%, тогда как в группе N2 - 16% ( $p=0,005$ ).

Как видно из таблицы 3.5. преждевременные роды в анамнезе достоверно чаще имели пациентки группы N2 – 12% ( $p=0,02$ ). При этом в данной группе пациенток отмечается достоверно высокая частота оперативного родоразрешения (10 %) по сравнению с группой N1( $p=0,01$ ), где лишь у 1 (1,4%) женщины роды произошли путем операции кесарева сечения по причине клинически узкого таза.

Таблица 3.5.

**Исходы предыдущих беременностей у обследованных женщин**

Исходы беременности	N1 =70		N2 =50	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>Первобеременные</b>	44	62,9*	20	40,0
<b>Повторнобеременные</b>	26	37,1*	30	60,0
<b>Медицинские аборт</b>	3	4,3	2	4,0
<b>Самопроизвольный выкидыш:</b>	7	10,0*	13	26,0
- ранний	5	7,2	5	10,0
- поздний	2	2,8*	8	16,0
<b>Внематочная беременность</b>	1	1,4	1	2,0
<b>Неразвивающаяся беременность</b>	3	4,3	3	6,0
<b>Роды:</b>	12	17,1	11	22,0
- своевременные	10	14,3	5	10,0
- преждевременные	2	2,8*	6	12,0
<b>Кесарево сечение</b>	1	1,4*	5	10,0

Примечание. Различия статистически значимы ( $p<0,05$ ): \* – с группой N2.

Нами был изучен гинекологический и соматический анамнез в группах обследуемых женщин.

Таблица 3.6.

### Частота гинекологической патологии в сравниваемых группах

Нозология	N1=70		N2=50	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн.,%
<b>Хронический цервицит</b>	8	11.4*	19	38.0
<b>Воспаление придатков</b>	10	14.3*	1	2.0
<b>Кондиломы вульвы и влагалища</b>	4	5.7*	14	28.0
<b>Генитальный эндометриоз</b>	2	2.9	3	6.0
<b>Нарушение менструального цикла</b>	3	4.3	4	8.0
<b>Миома матки</b>	2	2.9	2	4.0
<b>Хронический эндометрит</b>	1	1.3	0	0

Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): \* – с группой N2.

Данные таблицы 3.6. указывают на то, что в группе N1 ВПЧ-ассоциированная патология шейки матки часто сочеталась с воспалительными заболеваниями женских половых органов ( $p=0,01$ ). Тогда как, у пациенток группы N2 в анамнезе достоверно чаще встречались хронический цервицит и кондиломы вульвы и влагалища ( $p=0,003$ ,  $p=0,0005$ ).

Необходимо отметить, что 62,5% пациенток (75 женщин) имели различные хронические заболевания, структура которых представлена в таблице 3.7. Следует отметить, что анализ не показал статистически значимых различий в сравниваемых группах.

Таблица 3.7.

### Частота экстрагенитальной патологии в сравниваемых группах

Нозология	N1=70		N2=50	
	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%
<b>Заболевания дыхательной системы</b>	2	2.9	3	6.0
<b>Заболевания ЛОР-органов</b>	14	20.0	9	18.0

<b>Гипертоническая болезнь</b>	2	2.9	3	6.0
<b>Миопия</b>	6	8.6	7	14.0
<b>Заболевания щитовидной железы</b>	1	1.4	2	4.0
<b>Заболевания органов пищеварения</b>	10	14.3	7	14.0
<b>Ожирение</b>	1	1.4	3	6.0
<b>Сахарный диабет 1 типа</b>	1	1.4	0	0
<b>Эпилепсия</b>	0	0	1	2.0
<b>Хронический гепатит В</b>	2	2.9	1	2.0

В настоящем исследовании мы проанализировали лечебные технологии ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии, использованные в прегравидарном периоде. Так, в отношении 38 (54,3%) пациенток группы N1 была выбрана консервативная тактика лечения, которая включала назначение противовирусной терапии и динамическое наблюдение. Хирургическим вмешательствам на шейке матки подверглись 32 женщины группы N1 (45,7%) и все пациентки группы N2 (50 женщин). По поводу доброкачественных вирусных поражений шейки матки и ЦИН I 32 пациенткам группы N1 было проведено радиоволновое деструктивное лечение. В группе женщин с тяжелой цервикальной патологией (N2) 29 (58%) обследованных перенесли электрорадиоволновую конизацию, а у 21 (42%) пациентки применялась радиоволновая конизация.

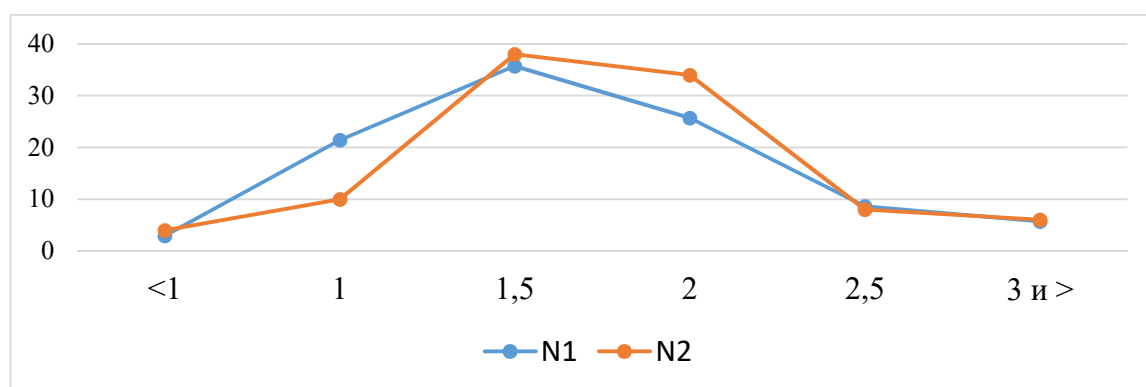
Также нами был оценен временной интервал между лечением и наступлением беременности в сравниваемых группах пациенток. Выяснилось, что пик наступления беременности в группе N1 приходится на 1,5 года. Во второй же группе беременность наступала несколько позже, через 1,5 - 2 года после лечения (табл. 3.8. и рис. 3.3.).

### Интервал между лечением и наступлением беременности

Время, прошедшее после лечения, лет		<1	1	1,5	2	2,5	3 и >
N1=70	Абс.	2	15	25	18	6	4
	Отн.	2,9%	21,4%	35,7%	25,7%	8,6%	5,7%
N2=50	Абс.	2	5	19	17	4	3
	Отн.	4%	10%	38%	34%	8%	6%

Рисунок 3.3.

### Время наступления беременности после лечения



Всем пациенткам в прегравидарном периоде осуществлялся постлечебный мониторинг цервикального статуса, включающий проведение ОКТ-кольпоскопии, цитологическое исследование и тестирование на ВПЧ с генотипированием и определением вирусной нагрузки. Мы сочли целесообразным оценить ВПЧ-статус пациенток на момент их постановки на учет по беременности.

Так, по результатам ДНК-тестирования позитивными по наличию ВПЧ были 36,7% пациенток (44 беременные). В 90,9% случаях (40 женщин) изолировано был выявлен ВПЧ высокого канцерогенного риска, а у 4 (9,1%) беременных отмечалось коинфицирование ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска.



Таким образом, после лечения цервикальных состояний, ассоциированных с ПВИ, ВПЧ высокого канцерогенного риска детектировался значительно чаще, чем ВПЧ низкого канцерогенного риска; изолированное инфицирование ВПЧ ВКР значимо превалировало ( $p=0$ ) над сочетанным инфицированием ВПЧ ВКР И ВПЧ НКР (90,9% и 9,1% соответственно). Необходимо отметить, что статистически значимых различий по обнаружению ВПЧ высокого канцерогенного риска в группах N1 и N2, и в подгруппах первой группы, выявлено не было ( $p>0,05$ ) (табл. 3.9.). Таким образом, выявление ВПЧ высокого канцерогенного риска, в нашем исследовании, не зависело от проведенного метода лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.

Таблица 3.9.

#### Распределение ВПЧ высокого канцерогенного риска у пациенток

Группы		Положительный ВПЧ ВКР			
		Абс.Значение		Отн. Значение, %	
N1=70	N1A=38	29	16	41,4	22,8
	N1B=32		13		18,6
N2=50		15		30,0	

Таблица 3.10.

#### Частота выявления различных генотипов ВПЧ ВКР

##### у обследованных пациенток

Генотип ВПЧ ВКР	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59
Абс.	17	5	8	1	1	0	0	3	2	6	1	0
Отн.,%	38,6 <sup>*,x,y</sup>	11,4	18,2	2,3	2,3	0	0	6,8	4,5	13,6	2,3	0

Примечание. Различия статистически значимы ( $p<0,05$ ): \* – с 31 типом ВПЧ ВКР; <sup>x</sup> – с 56 типом ВПЧ ВКР; <sup>y</sup> – с 18 типом ВПЧ ВКР.

Результаты генотипирования показали, что у обследуемых встречались различные типы ВПЧ ВКР, но достоверно ( $p < 0,05$ ) преобладал 16 тип (38,6%) на втором месте детектировался 31 тип (18,2%), на третьем и четвертом – 56 и 18 типы ВПЧ ВКР (13,6% и 11,4% соответственно) (табл. 3.10., рис. 3.4.).

Рисунок 3.4.

**Частота выявления различных генотипов ВПЧ ВКР  
у обследованных пациенток**

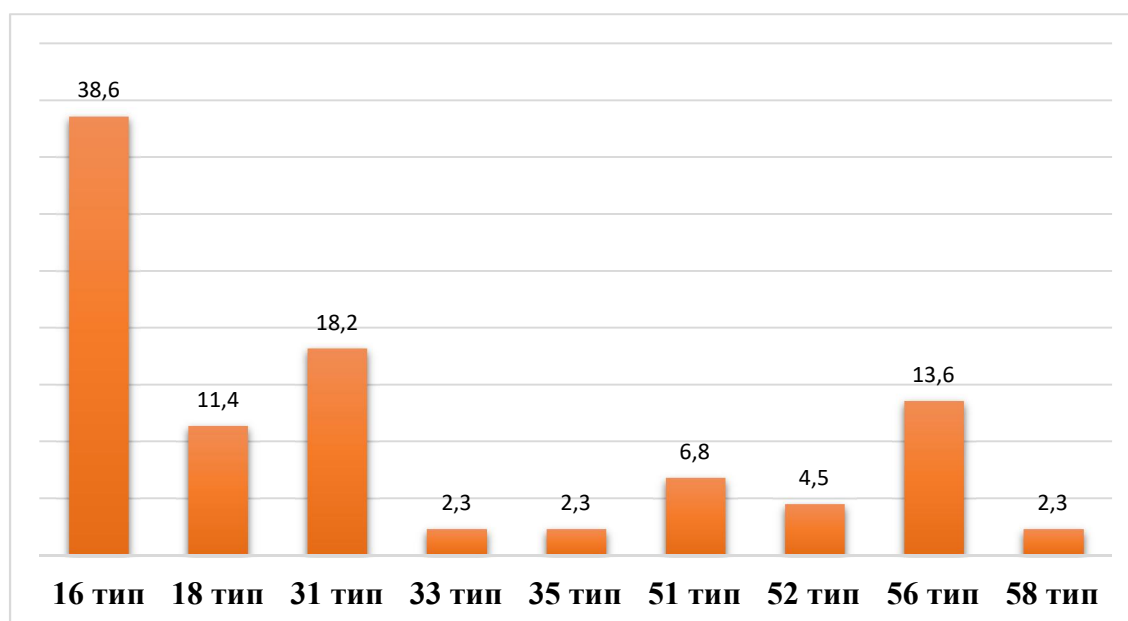


Таблица 3.11.

**Количественное определение ВПЧ ВКР в сравниваемых группах**

Вирусная нагрузка	N1=70		N2=50	
	Абс.знач.	Отн.,%	Абс.знач.	Отн.,%
<b>Ig&lt;3</b> клинически малозначимая	9	12,9	5	10,0
<b>Ig 3-5</b> клинически значимая	17	24,3	11	22,0
<b>Ig&gt;5</b> повышенная	2	2,9	0	0

Была определена вирусная нагрузка пациенток с ВПЧ ВКР методом ПЦР-real time, из них у 2 (4,6%) имела место повышенная, у 28 (63,6%) - клинически значимая и у 14 (31,8%) клинически малозначимая вирусная нагрузка. Следует отметить, что принципиальных различий в количественном определении ВПЧ ВКР в N1 и N2 группах выявлено не было ( $p>0,05$ ) (табл. 3.11.).

## Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 4.1. Лабораторные методы исследования у беременных, пролеченных по поводу различной ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии

#### 4.1.1. Характеристика биоценоза нижнего отдела генитального тракта

При сравнительном анализе состояния влагалищного биоценоза в первой группе обследованных, оказалось, что у беременных подгруппы N1A, прошедших в прегравидарном периоде консервативное лечение ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии, состояние нормоценоза отмечено только у 9 (23,7%) женщин, тогда как в подгруппе N1B после выполнения радиоволновой деструкции в 56,2 % случаев (18 пациенток) имела место нормальная микрофлора влагалища, что является статистически значимым ( $p=0,004$ ).

Изменения биоценоза нижнего отдела генитального тракта в подгруппе N1A проявились следующим образом: неспецифический вульвовагинит выявлен в 31,6% случаев (12 человек), бактериальный вагиноз – у 7 женщин (18,4%), а 26,3% беременных данной подгруппы имели кандидозный вагинит (табл. 4.1.).

Как видно из таблицы 4.1. в подгруппе N1B достоверно реже ( $p<0,05$ ), чем в подгруппе N1A, встретились неспецифический вульвовагинит (9,4%) и вагинальный кандидоз (6,3%). Статистические различия в выявлении бактериального вагиноза в подгруппах N1A и N1B обследованных нами отмечены не были ( $p>0,05$ ).

Следует отметить, что изменения биоты влагалища не редко сопровождалась снижением числа лактобацилл. Так, содержание нормального количества лактобацилл определялось лишь у 44,8% беременных (17 случаев) подгруппы N1A, что значительно меньше ( $p=0,006$ ) по сравнению с подгруппой N1B–68,7% случаев (22 женщины).

**Сравнительная характеристика биоценоза влагалища  
у беременных**

Группы  Состояние биоценоза	N1=70				N2=50	
	N1A=38		N1B=32			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Нормоценоз</b>	9	23,7 <sup>*,x</sup>	18	56,2	23	46,0
<b>Неспецифический вульвовагинит</b>	12	31,6 <sup>*,x</sup>	3	9,4	5	10,0
<b>Бактериальный вагиноз</b>	7	18,4	9	28,1	16	32,0
<b>Кандидоз</b>	10	26,3 <sup>*,x</sup>	2	6,3	6	12,0

Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): \* – с N1B подгруппой; <sup>x</sup> – с N2 группой.

В собственных исследованиях установлено, что в подгруппе N1A преобладает условно-патогенная и патогенная микрофлора. Условно – патогенная флора была выявлена в 52,7% случаев (20 женщин), а у 2 беременных обнаружена *Mycoplasma genitalium* (5,3%). В подгруппе N1B обсемененность условно – патогенными микроорганизмами оказалась достоверно ниже ( $p = 0,005$ ), чем у беременных N1A подгруппы, а патогенной флоры выявлено не было (табл. 4.2.).

При изучении структуры условно-патогенной флоры мы не выявили статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) в отношении отдельных возбудителей (табл. 4.3.). В сравниваемых подгруппах также одинаково часто детектировались *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* и *Candida albicans* (табл. 4.3.).

Таблица 4.2.

**Сравнительная характеристика микрофлоры влагалища  
у беременных**

Группы Микрофлора Влагалища	N1=70				N2=50	
	N1A=38		N1B=32			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Нормальная флора</b>	16	42,0	25	78,2	39	78,0
<b>Условно-патогенная флора</b>	20	52,7 <sup>*,x</sup>	7	21,8	11	22,0
<b>Абсолютные патогены</b>	2	5,3	0	0	0	0

Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): \* – с N1B подгруппой; <sup>x</sup> – с N2 группой.

Таблица 4.3.

**Структура условно – патогенной флоры у беременных**

Группы Возбудитель	N1=70				N2=50	
	N1A=38		N1B=32			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Ureaplasma urealyticum</b>	2	5,3	1	3,1	1	2,0
<b>Gardnerella vaginalis</b>	5	13,2	1	3,1	3	6,0
<b>Mycoplasma hominis</b>	2	5,3	0	0	1	2,0
<b>Mobiluncus</b>	5	13,2	1	3,1	2	4,0
<b>Candida albicans</b>	6	15,7	4	12,5	4	8,0

При анализе состояния влагалищного биоценоза женщин второй группы (N2), которым была выполнена конизация шейки матки по поводу

тяжелой цервикальной патологии, нами были выявлены значительные отличия от показателей подгруппы N1A. Так, имелось значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение нормоценоза до 46% по сравнению с беременными N1A подгруппы. Достоверно реже ( $p < 0,05$ ), чем в N1A подгруппе, у беременных второй группы встретились неспецифический вагинит (10%) и вагинальный кандидоз (12%) (табл. 4.1.). Содержание нормального количества лактобацилл значительно превышало данный показатель в N1A подгруппе ( $p < 0,05$ ) и составило 76% (38 случаев). Обсемененность условно – патогенными микроорганизмами оказалась 22%, что достоверно ниже ( $p = 0,002$ ), чем у беременных N1A подгруппы. Структура возбудителей не отличалась ( $p > 0,05$ ) от подгруппы N1A (табл. 4.3). Патогенной флоры во второй группе пациенток выявлено не было (табл. 4.2).

Достоверных различий ( $p > 0,05$ ) в состоянии влагалищного биоценоза в группе N2 и подгруппе N1B нами выявлено не было (табл. 4.1, 4.2, 4.3)

Таким образом, состояние влагалищного биотопа у беременных подгруппы N1B, которым были выполнены радиоволновые деструктивные процедуры и группы N2, перенесших хирургическое лечение тяжелых цервикальных состояний, оказалось более физиологичным в сравнении с показателями беременных подгруппы N1A, пролеченных ранее консервативно.

#### *4.1.2. Результаты цитологического исследования*

Учитывая отсутствие четких рекомендаций о сроке и кратности проведения цитологического скрининга во время беременности, мы сочли целесообразным оценивать цервикальный эпителий во время беременности дважды: в 10-12 недель и в 30-32 недели гестации. Обязательным условием для забора материала на цитологическое исследование являлась нормофлора, при выявлении изменений в биоте влагалища перед исследованием проводилась её коррекция.

При анализе результатов цитологического исследования оказалось, что мазки беременных N1A подгруппы в 9 (23,7%) случаях соответствовали

классу ASCUS, при этом также обнаруживались маркеры продуктивной ВПЧ инфекции – койлоцитоз, гипер- и паракератоз. У 29 женщин (76,3%) данной подгруппы в цитограммах отсутствовали признаки ВПЧ-инфекции и трансформации цервикального эпителия (табл. 4.4.). Пациентки подгруппы N1B по цитологической картине принципиально не отличались от подгруппы N1A ( $p>0,05$ ). Как видно из таблицы 4.4., в 8 случаях (25%) цитограммы соответствовали классу ASCUS, а у 24 беременных (75%) были расценены как нормальные.

Таблица 4.4.

**Характеристика состояния цервикального эпителия  
у беременных в 10-12 недель гестации**

Цитологические заключения	N1A=38		N1B=32		N2=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>NILM</b>	29	76,3	24	75,0	36	72,0
<b>ASC-US+</b> <b>маркеры ПВИ</b>	9	23,7	8	25,0	12	24,0
<b>LSIL</b>	0	0	0	0	2	4,0
<b>HSIL</b>	0	0	0	0	0	0

Заключения цитологического исследования во второй группе обследованных мало отличались от беременных N1A и N1B подгрупп ( $p>0,05$ ). Так, мазки, оцененные по системе Bethesda как NILM, имели 72% обследованных (36 женщин). Цитограммы, классифицированные как ASCUS, отмечены у 12 беременных (24%), а LSIL у 2 женщин (4%) (табл. 4.4.).

Таким образом, различий между состоянием цервикального эпителия на ранних сроках беременности у обследованных не оказалось, что можно объяснить предшествующим лечением цервикальной патологии.

Следует отметить, что всем пациенткам в 30-32 недели беременности был проведён цитологический контроль. Статистически значимых отличий



по заключениям цитограмм в сравниваемых группах обнаружено не было ( $p>0,05$ ) (табл. 4.5.).

Таблица 4.5.

### Контроль цитологического исследования в 30-32 недели гестации

Цитологические заключения	N1A=38		N1B=32		N2=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>NILM</b>	28	73,7	23	71,9	37	74,0
<b>ASC-US + маркеры ПВИ</b>	10	26,3	9	28,1	11	22,0
<b>LSIL</b>	0	0	0	0	3	6,0
<b>HSIL</b>	0	0	0	0	0	0

Кроме того, принципиальные различия не выявлены и при сравнительном анализе результатов первого и второго цитологического исследования ( $p>0,05$ ) (табл. 4.6.). Таким образом, беременность не привела к ухудшению состояния цервикального эпителия.

Таблица 4.6.

### Сравнительная характеристика результатов первого и контрольного цитологического исследования у беременных, %

Цитологические заключения	N1A=38		N1B=32		N2=50	
	10-12 нед.	30-32 нед.	10-12 нед.	30-32 нед.	10-12 нед.	30-32 нед.
<b>NILM</b>	76,3	73,7	75,0	71,9	72	74
<b>ASC-US + маркеры ПВИ</b>	23,7	26,3	25,0	28,1	24	22
<b>LSIL</b>	0	0	0	0	4	6
<b>HSIL</b>	0	0	0	0	0	0

## 4.2. Анализ инструментальных методов исследования у обследованных пациенток

### 4.2.1. Расширенная кольпоскопия

Всем пациенткам в установленные сроки (в 10-12 и 30-32 недели гестации) для уточнения состояния шейки матки проводилось расширенное кольпоскопическое исследование с помощью кольпоскопа «Sensitec OC-100» с цифровой видеосистемой и программным обеспечением.

Оценка и верификация кольпоскопических картин осуществлялась согласно новой классификации кольпоскопических терминов, предложенной Номенклатурным Комитетом Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy - IFCPC), которая была одобрена на 14 Всемирном Конгрессе IFCPC в июле 2011 в г. Рио де Жанейро.

Локализация патологических изменений отмечалась в кольпоскопическом протоколе, включающем, помимо места расположения очага поражения еще и полную его кольпоскопическую характеристику.

Как известно, во время беременности значительно изменяется внешний вид шейки матки и ее кольпоскопическая картина [7,16,22,55,126,133].

В нашем исследовании при осмотре шейки матки в зеркалах довольно часто наблюдалась отечность и гиперемия многослойного плоского эпителия, гиперсекреция цервикальной слизи, дряблость стенок влагалища, которые провисали, заслоняя собой цервикальный канал. Все эти изменения прогрессировали с увеличением срока гестации и затрудняли кольпоскопическую оценку состояния шейки матки.

Гипертрофия шейки матки наблюдалась у 15 (12,5%) беременных, рубцовая деформация шейки матки — у 42 (35%), эктропион — у 23 (19,2%). Только у 40 (33,3%) беременных отсутствовали патологические изменения экзоцервикса.

Расширенная кольпоскопия показала, что нормальная кольпоскопическая картина имела место лишь у 52 женщин (43,3%). А у большинства беременных (68-56,7%) наблюдались поражения шейки матки слабой степени выраженности, неспецифические изменения и отмечались признаки проведенного хирургического лечения (табл. 4.7.).

Статистически значимых различий в сравниваемых группах нами не выявлено.

Таблица 4.7.

### Результаты кольпоскопического исследования в 10-12 недель гестации

КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	N1=70		N2=50	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>I. Нормальная кольпоскопическая картина:</b>	29	41,4	23	46,0
а. Многослойный плоский эпителий	29	41,4	23	46,0
б. Эктопия цилиндрического эпителия	25	35,7	18	36,0
в. Метапластический эпителий	23	32,8	14	28,0
Г. Децидуоз	3	4,3	4	8,0
<b>II. Анормальная кольпоскопическая картина</b>	41	58,6	27	54,0
<i>1. Степень I (слабовыраженные поражения)</i>	36	51,4	19	38,0
а. Тонкий ацетобелый эпителий	21	30,0	11	22,0
б. Нежная мозаика и/или пунктация	15	21,4	8	16,0
<i>2. Степень II (выраженные изменения)</i>	-	-	-	-
а. Плотный ацетобелый эпителий	-	-	-	-
б. Грубая мозаика и/или пунктация	-	-	-	-
<i>3. Неспецифические изменения</i>				
а. Лейкоплакия	-	-	-	-
б. Йод-негативная зона	13	18,6	5	10,0
<i>4. Разное</i>				
Последствия ранее проведенного лечения	28	40,0	17	34,0

Следует отметить, что в большинстве случаев отмечалось сочетание нескольких кольпоскопических признаков.

При контрольном исследовании результаты кольпоскопического исследования принципиально не отличались от исходных, аномальная кольпоскопическая картина отмечалась у 72 (60,0%) беременных (табл. 4.8.)

Таблица 4.8.

**Результаты контрольного кольпоскопического исследования  
в 30-32 недели гестации**

КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	N1=70		N2=50	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>I. Нормальная кольпоскопическая картина:</b>	26	37,2	22	44,0
а. Многослойный плоский эпителий	26	37,2	22	44,0
б. Эктопия цилиндрического эпителия	23	32,9	17	34,0
в. Метапластический эпителий	21	30,0	14	28,0
Г. Децидуоз	3	4,9	4	8,0
<b>II. Аномальная кольпоскопическая картина</b>	44	62,8	28	56,0
<i>1. Степень I (слабовыраженные поражения)</i>	38	54,3	21	42,0
а. Тонкий ацетобелый эпителий	21	30,0	11	22,0
б. Нежная мозаика и/или пунктация	17	24,3	10	20,0
<i>2. Степень II (выраженные изменения)</i>	-	-	-	-
а. Плотный ацетобелый эпителий	-	-	-	-
б. Грубая мозаика и/или пунктация	-	-	-	-
<i>3. Неспецифические изменения</i>				
а. Лейкоплакия	-	-	-	-
б. Йод-негативная зона	12	17,1	6	12,0
<i>4. Разное</i>				
Последствия ранее проведенного лечения	28	40,0	17	34,0

Учитывая, сложности в интерпретации кольпоскопических картин у беременных, в настоящем исследовании всем пациенткам для уточнения состояния цервикального эпителия нами была выполнена оптическая когерентная томография шейки матки.

#### *4.2.2. Оптическая когерентная томография в оценке состояния цервикального эпителия во время беременности*

##### *4.2.2.1. ОКТ-исследование шейки матки у беременных*

Всем пациенткам в сроки 10-12 и 30-32 недели гестации, при условии нормофлоры, выполнялось ОКТ-сканирование шейки матки в рамках ОКТ-кольпоскопического исследования, по методике, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии ПИМУ. Для исследования использовался прибор - оптический когерентный томограф "ОКТ-1300У" в «скоростной» модификации, разработанный ИПФ РАН (г. Нижний Новгород).

На основании проведённых ранее исследований установлено, что нормальная шейка матки во время беременности характеризуется структурными двуслойными доброкачественными изображениями с утолщением верхнего и нижнего оптических слоев (соответствующих эпителиальному и стромальному компонентам) без изменения уровня сигнала в них, с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между слоями и с явлением линейных включений изменчивой формы с низким уровнем сигнала в нижнем оптическом слое, соответствующих кровеносным сосудам [88, 221].

Учитывая тот факт, что настоящее исследование проводилось на контингенте беременных женщин, мы не имели возможности сопоставить полученные томограммы с цифровыми изображениями гистологических препаратов. Идентификация томограмм осуществлялась согласно описаниям различных цервикальных состояний, ассоциированных с ВПЧ, разработанных и подробно представленных в предыдущих исследованиях по ОКТ [50, 63, 88, 221].

Так, при получении скоростного ОКТ-изображения с постоянным изменением величины и числа субэпителиальных образований малого диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию, с прямой горизонтальной базальной границей нижнего слоя цельного изображения диагностируют здоровые цервикальные ткани;

при получении скоростного ОКТ-изображения при наблюдении за зоной интереса с наличием подвижных субэпителиальных структур большого размера с низкой способностью к обратному рассеянию с постоянным изменением их форм, низкой скоростью угасания томографического сигнала, неопределенной формой базальной границы нижнего слоя диагностируют вирусный цервицит;

при отсутствии структурных изменений и наличии колебательных движений цельного скоростного ОКТ-изображения и изломанной базальной границы диагностируют предрак;

при отсутствии в процессе наблюдения за зоной интереса структурных и динамических изменений и колебаний всего объема цельного скоростного ОКТ-изображения диагностируют злокачественное новообразование [50, 63].

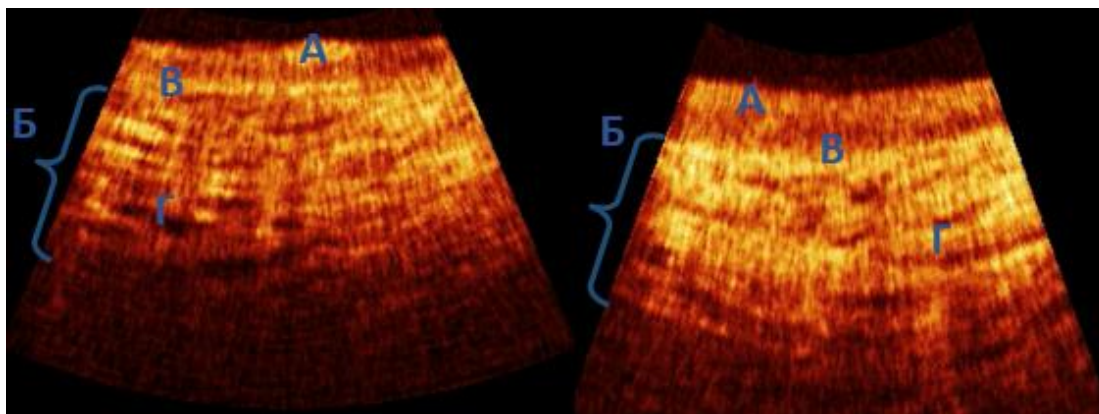
В собственном исследовании в сроке 10-12 недель беременности в 82 случаях (68,3%) нами были получены нормальные томограммы шейки матки с изменениями, характерными для беременности: утолщение верхнего и нижнего оптических слоев (соответствующих эпителиальному и стромальному компонентам) без изменения уровня сигнала в них; явление линейных включений изменчивой формы с низким уровнем сигнала, соответствующих кровеносным сосудам (стромальный отек) в нижнем оптическом слое (рисунок 4.1.).

А в 38 случаях (31,7%) при ОКТ-исследовании выявлено наличие резервуара ВПЧ-инфекции. Полученные томограммы были динамичными, соответствовали оптической визуализации вирусного цервицита, и проявлялись увеличением глубины проникновения оптического сигнала,

субэпителиальным отеком, полнокровием и наличием многокамерных, сообщающихся «окон» - полостей в базальных слоях (рисунок 4.2.).

Рисунок 4.1.

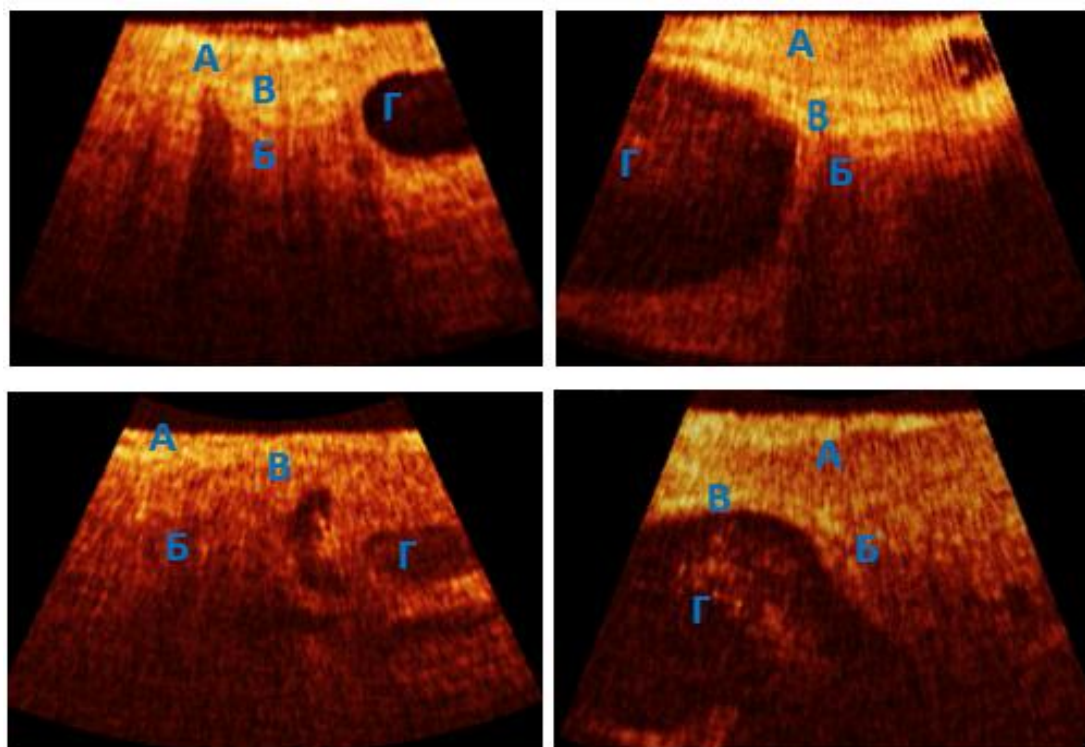
### Нормальные ОКТ-изображения шейки матки у беременных



А – многослойный плоский эпителий шейки матки; Б – строма шейки матки;  
В – базальная мембрана; Г – кровеносные сосуды.

Рисунок 4.2.

### ОКТ-изображения шейки матки при наличии резервуара ВПЧ-инфекции у обследованных пациенток



А – многослойный плоский эпителий шейки матки; Б – строма шейки матки;  
В – базальная мембрана; Г – полнокровные сосуды, полости – «окна».

Данные ОКТ-признаки одинаково часто встречались в исследуемых группах и сохранялись при контрольном обследовании в 30-32 недели.

Все пациентки с ОКТ-признаками ПВИ имели положительный ВПЧ-статус на момент наступления беременности.

Интересно отметить, что при цитологическом исследовании изменения эпителия, свойственные ВПЧ-инфекции, были выявлены лишь у 13 беременных (34,2%) с ОКТ-признаками ПВИ.

#### *4.2.2.2. Эффективность ОКТ-кольпоскопии в комплексном обследовании цервикального эпителия во время беременности*

Как известно, эффективность любого диагностического теста оценивают в сравнении с наиболее точным методом (референсным тестом или тестом «золотого стандарта»). Для ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки таковым является гистологическое исследование.

Учитывая тот факт, что настоящее исследование проводилось на контингенте беременных женщин, мы не имели возможности сопоставить полученные томограммы с цифровыми изображениями гистологических препаратов.

Мы сочли возможным считать заведомо больными 28 пациенток с цитологическим заключением типа ASC-US и LSIL и положительным ВПЧ-тестом из 120 обследованных.

Для определения диагностической точности метода в данную часть исследования были включены 18 беременных, не имеющих в анамнезе и на момент исследования ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, цитограммы которых были оценены как NILM.

После проведения ОКТ-кольпоскопии истинно положительными (ИП) результаты оказались у 25 заведомо больных женщин, их томограммы соответствовали ВПЧ-инфекции. У 3 пациенток с цитограммой, свойственной ПВИ и положительном ВПЧ-тесте, по ОКТ-кольпоскопии отмечались ложно отрицательные результаты (ЛО).



За истинно отрицательные (ИО) были приняты результаты ОКТ-кольпоскопии у 16 заведомо здоровых женщин. Обнаружение ПВИ в 2 случаях в данной группе беременных констатировало ложно положительный (ЛП) результат теста.

Данные о диагностической эффективности ОКТ-кольпоскопии в собственном исследовании приведены в таблице 4.9.

Таблица 4.9.

**Эффективность ОКТ-кольпоскопии в диагностике  
ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у беременных**

ИО	ИП	ЛП	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность%	Диагностическая точность, %
16	25	2	3	89,3	88,9	89,1

Из таблицы следует, что ОКТ-кольпоскопическое исследование, показало высокую чувствительность и специфичность в выявлении ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки (89,3% и 88,9% соответственно). Точность метода в диагностике ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии у беременных оказалось равной 89,1%.

*Итак, включение в диагностический процесс ОКТ-кольпоскопии позволяет повысить эффективность оценки состояния шейки матки у беременных, перенесших ранее различные методы лечения ВПЧ-ассоциированной патологии.*

#### 4.2.3. Эхографическая оценка состояния шейки матки у беременных

Всем беременным в настоящем исследовании проводилась динамическая эхографическая оценка шейки матки с 10-й по 22-ю неделю гестации. Ультразвуковое исследование осуществлялось трансвагинально с интервалом 12-14 дней и включало в себя: измерение длины шейки матки, ширины цервикального канала, вычисление отношения длины шейки матки к

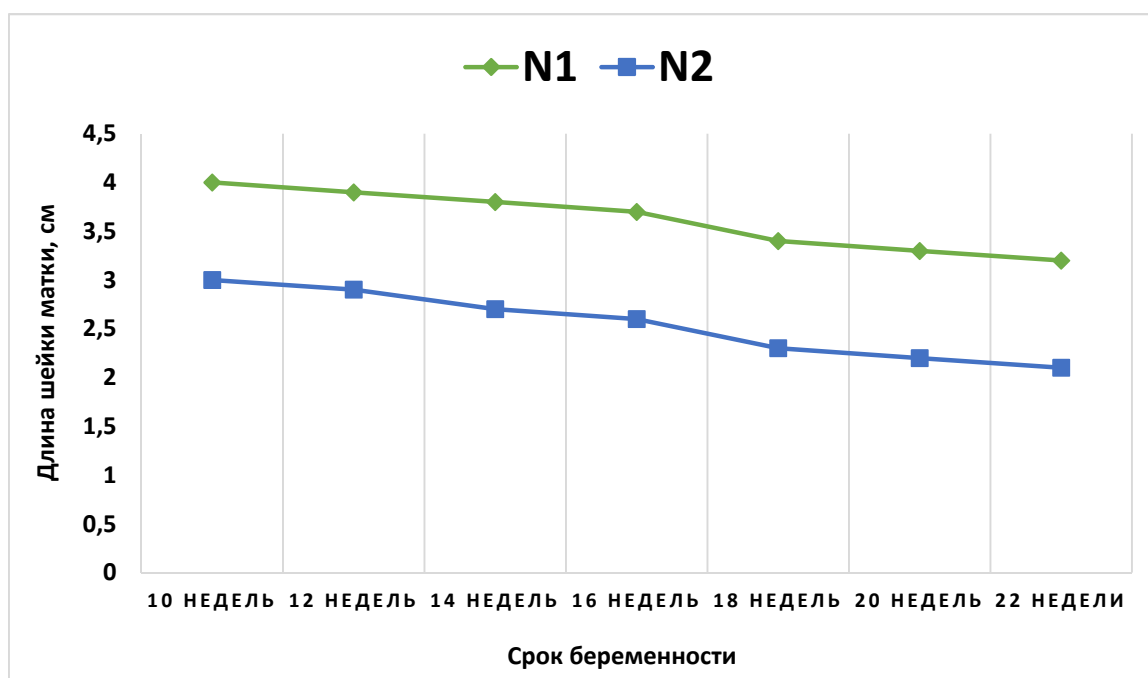
ее диаметру на уровне внутреннего зева и определение особенностей ее экоструктуры.

Анализ полученных данных показал, что у беременных группы N1, по отношению к которым была использована консервативная тактика (38 случаев) и радиоволновое деструктивное лечение (32 случая) длина шейки матки в среднем составила  $35\pm 4$  мм. Максимальное укорочение шейки матки у пациенток данной группы было отмечено нами в сроки от 16 до 18 недель. Динамика изменений длины шейки матки в зависимости от срока беременности представлена на рисунке 4.3.

Во второй группе пациенток, которым была выполнена конизация шейки матки, среднее значение длины шейки матки оказалось равным  $26\pm 3,4$  мм, что в 1,3 раза меньше чем у беременных первой группы. Динамика изменения длины шейки матки была аналогична группе N1 (рис. 4.3.).

Рисунок 4.3.

#### Динамика изменений длины шейки матки в зависимости от срока беременности в сравниваемых группах



Ширина цервикального канала в группе N1 колебалась в пределах от 1 мм до 5 мм, среднее значение оказалось равным  $2,3\pm 0,8$  мм. Во второй группе

данный показатель был от 2 мм до 13 мм и составил в среднем  $6,7 \pm 1,3$  мм, что в 2,9 раза больше чем в первой группе.

Отношение длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева составило 1,58 в первой группе, тогда как в группе N2 было в 1,3 раза ниже и равнялось 1,22.

Изменения эхоструктуры ткани шейки матки, проявляющиеся в виде мелких жидкостных включений и ярких штриховых сигналов, как начальных признаков ИЦН имело место лишь у 2 беременных (2,9%) первой группы, тогда как в группе N2 отмечалось у 10 женщин (22,9%), что является статистически значимым ( $p=0,0009$ ).

Таким образом, эхографические показатели шейки матки у беременных группы N1 оказались более физиологичными по сравнению с пациентками, имеющими в анамнезе оперативное вмешательство на шейке матки (группа N2).

Наиболее выраженное укорочение шейки матки при ВПЧ - ассоциированной эпителиальной патологии наблюдалось в 16-18 недель беременности.

### **4.3. Течение беременности и родов после лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии**

#### *4.3.1. Осложнения течения беременности у пациенток*

При анализе гестационного процесса в первой группе выявлено, что у 33 женщин (47,1%) беременность протекала без отклонений от физиологической нормы, а в 37 случаях (52,9 %) сопровождалась различными осложнениями. Осложнения беременности во второй группе имели место у 38 пациенток (76,0%), что достоверно чаще ( $p=0,01$ ) в сравнении с группой N1 (табл. 4.10.).

Истмико-цервикальная недостаточность была диагностирована у 4 беременных первой группы (5,7%) и у 11 (22%) женщин второй группы, что в 3,8 раз чаще ( $p=0,008$ ).

**Осложнения настоящей беременности**

Осложнения	N1=70		N2=50	
	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%
Ранний токсикоз	10	14,3	2	4,00
Угроза выкидыша	5	7,1*	10	20,0
Угроза преждевременных родов	6	8,6*	11	22,0
ПИОВ	3	4,3	1	2,0
ФПН	6	8,6	3	6,0
Преэклампсия	3	4,3	0	0
ИЦН	4	5,7*	11	22,0

Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): \* – с N2 группой.

Следует отметить, что 13 пациенткам была произведена хирургическая коррекция в виде наложения швов по McDonald. Одной пациентке второй группы при технической невозможности серкляжа (экстремально короткая шейка – 18 мм) лечение ИЦН ограничилось введением пессария доктора Арабин. Кроме того, во всех случаях лечение ИЦН сопровождалось назначением микронизированного прогестерона.

Такие осложнения, как угроза выкидыша и преждевременных родов также достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдались у беременных второй группы.

Одинаково часто в сравниваемых группах имели место ранний токсикоз, преждевременное излитие околоплодных вод, фетоплацентарная недостаточность и преэклампсия.

#### *4.3.2. Особенности родоразрешения пациенток с различными видами ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии*

Беременность у 66 женщин (94,3%) первой группы завершилась своевременно. У 3 беременных (4,3%) имели место преждевременные роды, а у 1 роды были запоздалыми (1,4%). Путем кесарева сечения были

родоразрешены 13 пациенток (18,6%). Показаниями к оперативному родоразрешению в данной группе беременных были упорная первичная слабость родовой деятельности (6 случая - 6,1%), сопутствующая соматическая патология (4 случая - 30,8%), декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность (1 случай - 7,7%), несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения (1 случай - 7,7%) и клинически узкий таз (1 случай - 7,7%).

В группе N2 своевременными родами завершилось 46 беременностей (92%), в 8% случаев (4 женщины) роды были преждевременными, что практически не отличается от исходов беременности в первой группе. Из них у 36 (72%) произошли через естественные родовые пути, а у 14 (28%) путем кесарева сечения, что несколько выше в сравнении с группой N1. В 35,7% случаев (5 женщин) операция кесарева сечения была выполнена по поводу дистонии шейки матки, в 3 случаях (21,5%) из-за отсутствия биологической готовности шейки матки к родам при преждевременном разрыве плодных оболочек, у 1 беременной (7,1%) в связи с декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью, и, также в 1 случае из-за несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения (7,1%). У 4 (28,6%) пациенток показанием к оперативному родоразрешению явилась рубцовая деформация шейки матки после конизации.

Следует отметить, что у 8 пациенток второй группы, которым было выполнено кесарево сечение, в анамнезе наблюдалась клиника угрожающего выкидыша, а 4 пациенткам проводилась коррекция истмико-цервикальной недостаточности. Таким образом, нами отмечено сочетание угрозы прерывания и хирургическое завершение беременности у 8 женщин (16%) второй группы.

Исходы беременностей пациенток представлены в таблице 4.11.

Таким образом, у беременных после физиохирургического лечения по поводу интраэпителиальных поражений высокой степени чаще развивалась ИЦН. Исходы беременности практически не отличались в сравниваемых

группах. Преждевременные роды встречались редко, что вероятнее всего связано с оптимальной тактикой ведения ИЦН.

Очевидно, что динамическое наблюдение за цервикальным состоянием с эхографической оценкой длины шейки матки, ширины цервикального канала, отношения длины шейки матки к диаметру на уровне внутреннего зева и её эхоструктуры необходимо проводить каждые 12-14 дней с 10 по 22 неделю гестации в целях решения вопроса о своевременной коррекции ИЦН.

Таблица 4.11.

### Исходы настоящей беременности

Исходы гестации	N1=70		N2=50	
	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%
Своевременные роды	66	94.3	46	92
Преждевременные роды	3	4.3	4	8
Запоздалые роды	1	1,4	0	0

## Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно статистике, папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых распространенных ИППП в мире: по различным данным ею поражено от 440 до 630 млн. человек [13,59,157,234,247,276]. Роль вируса папилломы человека в генезе рака шейки матки (РШМ), его значительная контагиозность и распространенность, а также возможность профилактики, ранней диагностики и лечения вызванных им заболеваний в настоящее время не вызывают сомнений [163]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов вирусов имеют наивысший онкогенный потенциал (ESMO) [261].

ВПЧ ответственен практически за все случаи развития рака шейки матки, который является одной из основных причин смерти больных злокачественными опухолями женщин в возрасте от 15 до 40 лет [148].

РШМ наиболее часто регистрируется у женщин 40-59 лет и составляет 55% от всех заболевших [212]. Особого внимания заслуживает факт значительного роста РШМ у пациенток репродуктивного возраста: у женщин до 40 лет на 64,2%, число пациенток в возрасте от 20 до 40 лет увеличилось на 41,21 %, а рост злокачественной цервикальной патологии в группе женщин моложе 29 лет составляет 150 % [16,25,27,90,94,107,144,160,166,196,212].

Учитывая возрастной состав заболевших, злокачественные заболевания шейки матки чаще других опухолей диагностируют у беременных [18,82,195,242]. Таким образом, значительное омоложение данной патологии представляет реальную угрозу для репродуктивного потенциала [136,212].

Обнаружено, что ВПЧ оказывает негативное влияние на процессы имплантации и плацентации, приводя к спонтанным абортам [81]. Установлен также интранатальный механизм заражения детей за счет аспирации цервикального и вагинального секретов ВПЧ-позитивных матерей с развитием папилломатозного поражения гортани [18,120].

Несмотря на то, что ВПЧ обнаруживают в амниотической жидкости, риск его перинатальной передачи оценивается как низкий. ВПЧ может

передаваться трансплацентарно (от матери ребенку через плаценту во время беременности) и интранатально (во время родов, в том числе при родоразрешении путём операции кесарева сечения) [37,41,303].

По мнению некоторых авторов, беременность может являться фактором риска развития ПВИ или приводить к увеличению репликации и персистенции вируса папилломы человека [18]. Возможно, это связано с тем, что эстрогены и прогестерон увеличивают экспрессию ВПЧ в цервикальном канале, а также способствуют клеточной пролиферации и канцерогенезу, являясь кофакторами вирусного канцерогенеза.

На поверхности опухоли располагаются рецепторы к эстрогенам и прогестерону (estrogen receptor=ER, progesterone receptor=PR), которые являются белковыми молекулами [302]. Данные о роли ER в инициации карциномы шейки носят противоречивый характер. В исследованиях показаны статистически значимые тенденции снижения ESR1 с ростом злокачественности новообразования и ЦИН [258], а потеря ESR1 способствует прогрессии ЦИН и РШМ [294].

J. Monsonigo [et al.] (1993), определяли концентрацию гормональных рецепторов в тканях здоровой шейки матки, а также при различной патологии: ЦИН, плоскоклеточном РШМ, ПВИ, остроконечных кондиломах. Было обнаружено, что при РШМ имеется очень мало рецепторов, при высоких степенях ЦИН, ПВИ – очень высокий уровень прогестероновых рецепторов, а при кондиломах, вызванных ВПЧ 6-го и 11-го типов, определялось много эстрогеновых рецепторов. Полученные данные позволили авторам предположить, что прогестерон является кофактором ЦИН [260], так как прогестерон усиливает способность ДНК ВПЧ вызывать трансформацию клеток. Учёные полагают, что повреждения, вызванные вирусом папилломы, усугубляются во время беременности, а риск возникновения РШМ возрастает, когда содержание прогестерона достигает высокого уровня. Эстрогены, воздействуя на рецепторы прогестерона, увеличивают экспрессию вируса папилломы человека.



Основная задача при обследовании больных с вирусными поражениями шейки матки заключается в выявлении преинвазивных интраэпителиальных неоплазий, стоимость лечения которых значительно меньше, чем инвазивного рака шейки матки, а возможность использования органосберегающих лечебных методик у молодых пациенток обеспечивает сохранение репродуктивной функции [45,88].

Стратегия вторичной профилактики РШМ заключается в раннем выявлении доброкачественной и предраковой ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. Особую трудность представляет диагностика и лечение латентной и субклинической форм ВПЧ-инфекции, связанных с персистенцией вируса в сопредельных тканях, которые часто сосуществуют с клинически манифестированными состояниями цервикального эпителия, предрасполагая к рецидивам после удаления видимого очага опухоли. Именно на этой стадии патологического процесса традиционные методы диагностики проявляют недостаточную эффективность [12,23,146,163,165,207,234,247].

Установленный диагноз доброкачественной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки также далеко не всегда определяет дальнейшую тактику ведения пациенток [149,155]. В то время, как ряд авторов обосновывает наблюдательную тактику значительной вероятностью (в 41-60% случаев) спонтанного регресса ВПЧ [161,328], другие настаивают на деструктивном лечении, последствия которого считают незначительными в сравнении с риском пропуска РШМ [5,126]. Однако, очевидно, что инвазивные лечебно-диагностические процедуры необходимо свести к минимуму в группе женщин репродуктивного возраста, так как их наличие в анамнезе по различным данным [57,110,138] осложняет течение беременности и родов более чем у 50% женщин и ставит под сомнение вопрос о сохранении у них полноценной детородной функции после физиохирургического воздействия. Репродуктивное здоровье населения является значимой медико-социальной проблемой, непосредственно

влияющей на национальную безопасность, поскольку детородная функция – важнейший интегральный показатель здоровья женщины, определяющий качество ее жизни, потомства и общества в целом [178].

В современной литературе имеются лишь единичные сведения о состоянии шейки матки во время беременности после различных методов лечения вирус-ассоциированной цервикальной патологии, а также противоречивы данные о возможности ее рецидивов на фоне гестационного процесса.

Одни авторы считают, что хирургическое лечение не приводит к серьезным осложнениям [299], другие отмечают неблагоприятное влияние манипуляций на их течение [29,353].

Ряд исследований были направлены на изучение характера возникающих повреждений в тканях шейки матки и исследование ее функции после проведенного деструкционного и эксцизионного лечения. Так, данные, опубликованные как в отечественной, так и в зарубежной литературе, касающиеся течения беременности и родов после криодеструкции опухолей шейки матки, свидетельствуют о том, что криотерапевтическое воздействие на шейку матки исключает ее рубцовые изменения и не оказывает существенного влияния на течение беременности, родов и состояние плода [21].

Исследование состояния шейки матки и особенностей беременности и родов после лазерного воздействия, используемого при лечении предраковых заболеваний шейки матки, также указывают на сохранение её функции, нормальное течение беременности и родов [326].

Шипуржицкая З.И. с соавт. (1985) провели клинико-статистический анализ 537 историй родов после диатермокоагуляции и диатермоэксцизии шейки матки. По данным авторов, лечение не оказало отрицательного влияния на генеративную функцию. Однако, течение беременности осложнилось поздним токсикозом в 11,2% случаев, анемией – в 4,9%, перенашиванием – в 4,3%, угрозой невынашивания – в 7,7%, аномалиями

родовой деятельности, потребовавшими родовозбуждения – у 23,1% женщин [24].

Магафуров Р.Ф. с соавт. (1988) отмечали, что нередко после лечения методом диатермокоагуляции в тканях шейки матки наступают изменения, которые способствуют появлению акушерской патологии во время беременности и родов: возрастает количество аномалий прикрепления и расположения плаценты, дистонии и ригидности шейки матки, несвоевременного излития околоплодных вод, слабой родовой деятельности, увеличивается процент перинатальной патологии, осложнений в последовом и раннем послеродовом периодах [98].

В работах, посвященных изучению влияния ампутации шейки матки на течение беременности и родов, отмечено, что последняя приводит к формированию истмико-цервикальной недостаточности. Имеют место и другие осложнения, такие как: стеноз цервикального канала, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, дистония шейки матки в родах и т.д. [6].

Суммируя вышеизложенное, очевидно, что инвазивная диагностика должна быть сведена к минимуму в группе женщин репродуктивного возраста, так как по данным Подистова Ю.И. [138] и Ивановой М.Н. [57] более, чем у половины женщин с любыми инвазивными вмешательствами на шейке матки в анамнезе, осложняется течение беременности и родов.

Возможность сохранения фертильности является основным вопросом у пациенток репродуктивного возраста с плоскоклеточными изменениями высокой степени и микроинвазивной карциномой, когда при отсутствии рецидива беременность допускается через 2-3 года после лечения [196].

В доступной литературе имеются единичные данные об изменениях шейки матки во время беременности после лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии [22, 55, 126]. В данных работах представлены схемы комплексного кольпоскопического и цитологического обследования и наблюдения беременных женщин с изменениями на шейке матки.

Проведение настоящего исследования было продиктовано безусловной значимостью проблемы ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии, необходимостью выбора оптимальных способов выявления заболеваний шейки матки у беременных, и неоднозначностью мнений относительно мониторинга шейки матки во время беременности у женщин, пролеченных ранее по поводу вирус-индуцированных цервикальных состояний.

Представленное научное исследование проводилось на базе гинекологической клиники Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, роддома № 4 и женских консультаций г. Н. Новгорода в период с 2015 по 2018 год.

### **Дизайн исследования включал 3 этапа:**

1. Этап анализа клинических особенностей, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у беременных после различных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.
2. Определение эффективности ОКТ-кольпоскопии в оценке цервикального эпителия во время беременности.
3. Анализ течения гестационного процесса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки в зависимости от тяжести интраэпителиальных поражений и методов лечения.

**Этап анализа клинических особенностей, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у беременных после различных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.**

Критерием включения пациенток в первый этап исследования являлась беременность при наличии в анамнезе различных форм ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии, пролеченной в прегравидарном периоде.

Критерий исключения - искусственное или самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель гестации.

В настоящем исследовании представлены результаты обследования 120 беременных, прошедших в прегравидарном периоде лечение по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии. Пациентки были разделены на 2 группы:

Первую группу (N1) составили 70 беременных (58,3%), пролеченных ранее по поводу ВПЧ-ассоциированных состояний ЦИН 1-; ретроспективно данная группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппа N1A – 38 пациенток, в отношении которых была выбрана консервативная тактика (54,3%), и подгруппа N1B – 32 женщины, подвергшиеся ранее радиоволновому деструктивному лечению (45,7%);

Вторая (N2) группа была представлена 50 беременными (41,7%) после физиохирургического лечения плоскоклеточных изменений высокой степени и микроинвазивного рака. 29 женщин (58%) данной группы перенесли электрорадиоволновую конизацию, а у 21 (42%) пациентки применялась радиоволновая конизация шейки матки.

Дизайн данного этапа исследования включал:

1) общеклиническое исследование (изучение жалоб, анамнеза, менструальной и детородной функции, характера сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии);

2) общий осмотр и гинекологическое исследование;

3) анализ результатов ВПЧ-тестирования на момент наступления беременности,

3) лабораторную диагностику:

-микроскопия отделяемого нижнего отдела генитального тракта,

- жидкостная цитология;

4) инструментальные методы исследования:

- расширенную кольпоскопию,

-ОКТ-исследование шейки матки.

Проанализировав структуру ВПЧ-ассоциированных поражений экзоцервикса у обследованных пациенток, мы выявили достоверное преобладание в первой группе пациенток с ПВИ без клеточной атипии ( $p=0$ ), а также превалирование субклинического течения ПВИ над латентным и клиническим (соответственно,  $p=0,002$  и  $p=0,005$ ).

Пациентки группы N 2 наиболее часто страдали ЦИН III ( $p=0,0008$ ) в сравнении с ЦИН II, *c-r in situ* и микроинвазивным раком.

Возраст беременных женщин, вошедших в исследование, находился в интервале от 18 до 45 лет. Пик наступления беременности в группе N1 приходился на 26-30 лет, в группе N2 наиболее часто беременность наступала в возрасте 31-35 лет. То есть возраст женщин группы N1 был моложе по сравнению с пациентками группы N2 ( $p<0,05$ ). Данный факт соответствует общепризнанной теории о том, что от инфицирования до интегрирования в геном ВПЧ требуется длительное время (10-15 лет). Молодой возраст пациенток подтверждает мнение исследователей о негативной тенденции «омоложения» папилломавирусной инфекции [19, 22, 89, 105, 126, 155, 186, 207, 208, 220, 242, 318].

Изучение фертильного анамнеза показало, что 53,3% женщин были первобеременными, при этом в группе N1 они составили 62,9%, а в группе N2 – 40%, что достоверно ниже ( $p=0,007$ ).

При анализе исходов предыдущих беременностей оказалось, что у подавляющего числа обследованных был отягощен акушерско-гинекологический анамнез. Так в 19,7% случаев имели место медицинские аборт и неразвивающаяся беременность, а у 35,7% женщин самопроизвольные выкидыши, которые сопровождались последующим выскабливанием полости матки.

Таким образом, наши наблюдения подтверждают мнение А.В. Козаченко (2012) и Т.В.Святенко (2009) о значении травматизации шейки матки и связанных с ней нарушениях иннервации, рецепции и трофики

тканей как кофакторе развития тяжёлой цервикальной интраэпителиальной патологии [74,177].

Всем пациенткам после лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в прегравидарном периоде осуществлялся мониторинг цервикального статуса, включающий цитологическое исследование, проведение ОКТ-кольпоскопии и тестирование на ВПЧ с генотипированием и определением вирусной нагрузки.

Всем пациенткам в прегравидарном периоде осуществлялся постлечебный мониторинг цервикального статуса, включающий проведение ОКТ-кольпоскопии, цитологическое исследование и тестирование на ВПЧ с генотипированием и определением вирусной нагрузки. Мы сочли целесообразным оценить ВПЧ-статус пациенток на момент их постановки на учет по беременности.

Так, по ДНК-тестированию позитивными по наличию ВПЧ были 36,7% пациенток (44 из 120 беременных). В 90,9 % случаях (40 женщин) изолировано был выявлен ВПЧ высокого канцерогенного риска, а у 4 (9,1%) беременных отмечалось коинфицирование ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска ( $p=0$ ).

Необходимо отметить, что статистически значимых различий по обнаружению ВПЧ высокого канцерогенного риска в подгруппах первой группы и между группами N1 и N2 выявлено не было ( $p>0,05$ ). Таким образом, выявление ВПЧ высокого канцерогенного риска в нашем исследовании не зависело от проведенного метода лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.

Результаты генотипирования показали, что у пациенток встречались различные типы ВПЧ ВКР, но достоверно ( $p<0,05$ ) преобладал 16 тип (38,6%) на втором месте детектировался 31 тип (18,2%), на третьем и четвертом – 56 и 18 типы вируса (13,6% и 11,4% соответственно).

Была определена и вирусная нагрузка женщин с ВПЧ ВКР методом ПЦР-real time, из них у 2 (4,6%) имела место повышенная, у 28 (63,6%)–

клинически значимая и у 14 (31,8%) клинически малозначимая вирусная нагрузка. Следует отметить, что принципиальных различий в количественном определении ВПЧ ВКР в N1 и N2 группах не оказалось ( $p>0,05$ ).

При сравнительном анализе состояния влагалищного биоценоза в первой группе обследованных беременных, оказалось, что в подгруппе N1A, прошедших в прегравидарном периоде консервативное лечение ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии, состояние нормоценоза отмечено только у 9 - 23,7% женщин, тогда как в подгруппе N1B после выполнения радиоволновой деструкции нормальная микрофлора влагалища имела место у 18 - 56,2% пациенток ( $p=0,004$ ).

Конизация шейки матки у женщин второй группы (N2) способствовала улучшению биоценоза в 46% случаев (23 пациентки).

Таким образом, состояние влагалищного биотопа у беременных подгруппы N1B, которым были выполнены радиоволновые деструктивные процедуры и группы N2, перенесших хирургическое лечение тяжелых цервикальных состояний, оказалось более физиологичным в сравнении с показателями беременных подгруппы N1A, пролеченных ранее консервативно. Этот факт подтверждает мнение исследователей, полагающих, что разрушение патологического эпителия способствует нормализации микрофлоры влагалища в результате эрадикации ВПЧ [31,90,104,131,139,161].

Учитывая отсутствие четких рекомендаций о сроке и кратности проведения цитологического скрининга во время беременности, мы сочли целесообразным оценивать цервикальный эпителий у пациенток дважды: в 10-12 недель и в 30-32 недели гестации. Обязательным условием для забора материала на цитологическое исследование являлась нормофлора, при выявлении изменений в биоте влагалища перед исследованием проводилась её коррекция.

При анализе результатов цитологического исследования оказалось, что мазки беременных N1A подгруппы в 9 (23,7%) случаях соответствовали



классу ASCUS, при этом также обнаруживались маркеры продуктивной ВПЧ инфекции – койлоцитоз, гипер- и паракератоз. У 29 женщин (76,3%) данной подгруппы в цитограммах отсутствовали признаки ВПЧ-инфекции и трансформации цервикального эпителия. Пациентки подгруппы N1B по цитологической картине принципиально не отличались от подгруппы N1A: в 8 случаях (25%) цитограммы соответствовали классу ASCUS, а у 24 беременных (75%) были расценены как нормальные.

Заключения цитологического исследования во второй группе обследованных мало отличались от беременных N1A и N1B подгрупп. Так, мазки, оцененные по системе Bethesda как NILM, имели 72% обследованных (36 женщин), цитограммы, классифицированные как ASCUS, отмечены у 12 беременных (24%), а LSIL у 2 женщин (4%).

Таким образом, различий между состоянием цервикального эпителия на ранних сроках беременности у обследованных не оказалось, что можно объяснить предшествующим лечением цервикальной патологии.

Всем пациенткам в 30-32 недели беременности был проведен цитологический контроль. Следует отметить, что при сравнительном анализе результатов первого и второго цитологического исследования различий выявлено не было. Очевидно, что в наших наблюдениях беременность не привела к ухудшению состояния цервикального эпителия, что совпадает с мнением Б.С. Аппар (2012) о низком риске прогрессирования интраэпителиальных изменений при беременности [7].

Всем пациенткам в 10-12 и 30-32 недели гестации для уточнения состояния шейки матки проводилось расширенное кольпоскопическое исследование с помощью кольпоскопа «Sensitec OC-100» с цифровой видеосистемой и программным обеспечением.

Оценка и верификация кольпоскопических картин осуществлялась согласно классификации кольпоскопических терминов, предложенной Номенклатурным Комитетом Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (International Federation of Cervical Pathology and

Colposcopy - IFCCP), которая была одобрена на 14 Всемирном Конгрессе IFCCP в июле 2011 в г. Рио де Жанейро.

Локализация патологических изменений отмечалась в кольпоскопическом протоколе, включающем, помимо места расположения очага поражения, еще и полную его кольпоскопическую характеристику.

Как известно, во время беременности значительно изменяется внешний вид шейки матки и ее кольпоскопическая картина [7,16,22,55,126,133].

В нашем исследовании при осмотре шейки матки в зеркалах довольно часто наблюдалась отечность и гиперемия многослойного плоского эпителия, гиперсекреция цервикальной слизи, дряблость стенок влагалища, которые провисали, заслоняя собой цервикальный канал. Все эти изменения прогрессировали с увеличением срока гестации и затрудняли кольпоскопическую оценку состояния шейки матки.

Гипертрофия шейки матки наблюдалась у 15 (12,5%) беременных, рубцовая деформация шейки матки — у 42 (35%), эктропион— у 23 (19,2%) женщин. Только у 40 (33,3%) беременных отсутствовали патологические изменения экзоцервикса, что совпадает с наблюдениями отечественных исследователей [22,55,126,133].

Расширенная кольпоскопия показала, что нормальная кольпоскопическая картина имела место лишь у 52 женщин (43,3%), а у большинства беременных (68-56,7%) наблюдались поражения шейки матки слабой степени выраженности.

Следует отметить, что в большинстве случаев отмечалось сочетание нескольких кольпоскопических признаков.

При контрольном исследовании в 30-32 недели беременности результаты кольпоскопического исследования принципиально не отличались от исходных.

Учитывая сложности в интерпретации кольпоскопических картин у беременных, в настоящем исследовании всем пациенткам для уточнения

состояния цервикального эпителия нами была выполнена оптическая когерентная томография шейки матки.

Исследование выполнялось также в сроки 10-12 и 30-32 недели гестации по методике, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии ПИМУ. Для исследования использовался прибор - оптический когерентный томограф "ОКТ-1300У" в «скоростной» модификации, разработанный ИПФ РАН (г. Нижний Новгород).

На основании проведённых ранее исследований по ОКТ установлено, что нормальная шейка матки во время беременности характеризуется структурными двуслойными доброкачественными изображениями с утолщением верхнего и нижнего оптических слоев (соответствующих эпителиальному и стромальному компонентам) без изменения уровня сигнала в них, с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между слоями и с явлением линейных включений изменчивой формы с низким уровнем сигнала в нижнем оптическом слое, соответствующих кровеносным сосудам [88, 221].

Учитывая тот факт, что настоящее исследование проводилось на контингенте беременных женщин, мы не имели возможности сопоставить полученные томограммы с цифровыми изображениями гистологических препаратов. Идентификация томограмм осуществлялась согласно описаниям различных цервикальных состояний, ассоциированных с ВПЧ, разработанных и подробно представленных в предыдущих исследованиях по ОКТ [50, 63, 88, 221].

В собственном исследовании в сроке 10-12 недель беременности в 82 случаях (68,3%) нами были получены нормальные томограммы шейки матки.

А в 38 случаях (31,7%) при ОКТ-исследовании выявлено наличие резервуара ВПЧ-инфекции. Полученные томограммы были динамичными, соответствовали оптической визуализации вирусного цервицита, и проявлялись увеличением глубины проникновения оптического сигнала,

субэпителиальным отеком, полнокровием и наличием многокамерных, сообщающихся «окон» - полостей в базальных слоях.

Данные ОКТ-признаки одинаково часто встречались в исследуемых группах и сохранялись при контрольном обследовании в 30-32 недели.

Следует указать, что все пациентки с ОКТ-признаками ПВИ имели положительный ВПЧ-статус на момент наступления беременности.

Интересно отметить, что при цитологическом исследовании изменения эпителия имелись не у всех женщин с ОКТ-признаками ВПЧ-инфекции, а у 34,2% (13) из них.

### **Этап определения эффективности ОКТ-кольпоскопии в оценке цервикального эпителия во время беременности.**

В данный этап исследования вошли 28 беременных женщин, прошедших в прегравидарном периоде лечение по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии и 18 беременных, не имеющих в анамнезе и на момент исследования цервикальную патологию.

Как известно, эффективность любого диагностического теста оценивают в сравнении с наиболее точным методом (референсным тестом или тестом «золотого стандарта»). Для ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки таковым является гистологическое исследование.

Учитывая тот факт, что настоящая работа проводилась на контингенте беременных женщин, мы не имели возможности сопоставить полученные томограммы с цифровыми изображениями гистологических препаратов.

Для определения диагностической эффективности ОКТ-кольпоскопии в оценке цервикального эпителия, мы сочли целесообразным провести сравнительную характеристику томограмм 28 пациенток (из 120 обследованных), с цитологическим заключением типа ASC-US и LSIL в сочетании с положительным ВПЧ-тестом и 18 здоровых беременных, не

имеющих в анамнезе и на момент исследования ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, цитogramмы которых были оценены как NILM.

Оказалось, что у 25 из 28 заведомо больных женщин томограммы имели признаки ВПЧ-инфекции и были расценены как истинно положительные (ИП). У 3 пациенток с цитogramмой, свойственной ПВИ и положительном ВПЧ-тесте, по ОКТ-кольпоскопии характерных для вирусной инфекции признаков не отмечалось, что можно считать ложно отрицательными результатами теста (ЛО).

За истинно отрицательные (ИО) были приняты результаты ОКТ-кольпоскопии у 16 здоровых беременных. Обнаружение ОКТ-признаков ПВИ в 2 случаях в данной группе женщин мы констатировали как ложно положительный (ЛП) результат теста.

Данные о диагностической эффективности ОКТ-кольпоскопии в собственном исследовании приведены в таблице 5.1.

Таблица 5.1.

**Эффективность ОКТ-кольпоскопии в диагностике  
ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у беременных**

ИО	ИП	ЛП	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность%	Диагностическая точность, %
16	25	2	3	89,3	88,9	89,1

Из таблицы следует, что ОКТ-кольпоскопическое исследование, показало высокую чувствительность и специфичность в выявлении ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки (89,3% и 88,9% соответственно) при беременности. Точность метода в диагностике ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии у беременных оказалось равной 89,1%.

*Итак, включение в диагностический процесс ОКТ-кольпоскопии позволяет повысить эффективность оценки состояния шейки матки у*

*беременных, перенесших ранее различные методы лечения ВПЧ-ассоциированной патологии.*

**Этап анализа течения гестационного процесса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки в зависимости от тяжести интраэпителиальных поражений и методов лечения.**

В собственном исследовании был оценен временной интервал между лечением ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки и наступлением беременности у 120 обследованных пациенток. Оказалось, что пик наступления беременности в группе N1 приходится на первые 1,5 года после завершения лечебных мероприятий. Во второй группе беременность наступала несколько позже, через 1,5 - 2 года после физиохирургического вмешательства. Данный факт соответствует наблюдениям А.Ф. Урманчеевой (2006) об оптимальном сроке реализации репродуктивной функции после лечения плоскоклеточных изменений высокой степени и микроинвазивной карциномы, соответствующим 2-3 годам [196].

С позиций доказательной медицины (Rust и Berghella, 2017), измерение длины шейки матки у беременных группы риска по преждевременным родам и ИЦН должно производиться каждые 10-14 дней, начиная с 14-й недели беременности [232]. Однако, нет единого мнения, в какой срок гестации происходит максимальное изменение длины шейки матки, поэтому мы сочли целесообразным изучить динамику длины шейки матки в зависимости от срока беременности. Всем беременным в настоящем исследовании проводилась динамическая эхографическая оценка шейки матки с 10-й по 22-ю неделю гестации. Ультразвуковое исследование осуществлялось трансвагинально с интервалом 12-14 дней и включало в себя: измерение длины шейки матки, ширины цервикального канала, вычисление отношения длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева и определение особенностей ее эхоструктуры.

Анализ полученных данных показал, что у беременных группы N1, по отношению к которым была использована консервативная тактика (38 случаев) и радиоволновое деструктивное лечение (32 случая) длина шейки матки в среднем составила  $35\pm 4$  мм. Максимальное укорочение шейки матки у пациенток данной группы было отмечено нами в сроки от 16 до 18 недель.

Во второй группе пациенток, которым была выполнена конизация шейки матки, среднее значение длины шейки матки оказалось равным  $26\pm 3,4$  мм, что в 1,3 раза меньше чем у беременных первой группы. Динамика изменения длины шейки матки была аналогична группе N1.

Ширина цервикального канала в группе N1 в среднем имела значение  $2,3\pm 0,8$  мм. Во второй группе данный показатель составил  $6,7\pm 1,3$  мм, что в 2,9 раза больше чем в первой группе.

Отношение длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева составило 1,58 в первой группе, тогда как в группе N2 было в 1,3 раза ниже и равнялось 1,22, что является прогностическим признаком угрозы прерывания беременности по данным профессора Сидельниковой В.М. [179].

Изменения экоструктуры ткани шейки матки, проявляющиеся в виде мелких жидкостных включений и ярких штриховых сигналов, как начальных признаков ИЦН по мнению Озерской И.А. [121] имело место лишь у 2 беременных (2,9%) первой группы, тогда как в группе N2 отмечалось у 10 женщин (22,9%), что является статистически значимым ( $p=0,0009$ ).

Таким образом, эхографические показатели шейки матки у беременных группы N1 оказались более физиологичными по сравнению с пациентками, имеющими в анамнезе оперативное вмешательство на шейке матки (группа N2).

Известно, что основной проблемой беременности после инвазивного лечения цервикальной патологии является угроза невынашивания, преждевременные роды вследствие цервикальной недостаточности и дистоция шейки матки во время родов [166]. По данным Подистова Ю.И. [138] и Ивановой М.Н. [57] более, чем у половины женщин с любыми

инвазивными вмешательствами на шейке матки в анамнезе, осложняется течение беременности и родов.

При анализе гестационного процесса у пациенток оказалось, что в 62,5% случаев (75 пациенток) беременность в обеих группах женщин сопровождалась различными осложнениями.

Истмико-цервикальная недостаточность была диагностирована у 4 беременных первой группы (5,7%) и у 11 (22%) женщин второй группы, что в 3,8 раз чаще ( $p=0,008$ ).

Следует отметить, что 13 пациенткам была произведена хирургическая коррекция в виде наложения швов по McDonald. Одной пациентке второй группы при технической невозможности серкляжа (экстремально короткая шейка – 18 мм) лечение ИЦН ограничилось введением пессария доктора Арабин. Кроме того, во всех случаях лечение ИЦН сопровождалось назначением микронизированного прогестерона.

Такие осложнения, как угроза выкидыша и преждевременных родов также достоверно чаще ( $p<0,05$ ) наблюдались у беременных второй группы.

Исходы беременности в собственном исследовании были представлены следующим образом: беременность у 66 женщин (94,3%) первой группы завершилась своевременно. У 3 беременных (4,3%) имели место преждевременные роды, а у 1 роды были запоздалыми (1,4%). Путем кесарева сечения были родоразрешены 13 пациенток (18,6%). Показаниями к оперативному родоразрешению в данной группе беременных были упорная первичная слабость родовой деятельности (6 случая - 46,1%), сопутствующая соматическая патология (4 случая - 30,8%), декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность (1 случай - 7,7%), несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения (1 случай - 7,7%) и клинически узкий таз (1 случай - 7,7%).

В группе N2 своевременными родами завершилось 46 беременностей (92%), в 8% случаев (4 женщины) роды были преждевременными, что практически не отличается от исходов беременности в первой группе. Из них



у 36 (72%) роды произошли через естественные родовые пути, а у 14 (28%) путем кесарева сечения. В 35,7% случаев (5 женщин) операция кесарева сечения была выполнена по поводу дистоции шейки матки, в 3 случаях (21,5%) из-за отсутствия биологической готовности шейки матки к родам при преждевременном разрыве плодных оболочек, у 1 беременной (7,1%) в связи с декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью, и, также в 1 случае из-за несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения (7,1%). У 4 (28,6%) пациенток показанием к оперативному родоразрешению явилась рубцовая деформация шейки матки после конизации.

Следует отметить, что у 8 пациенток второй группы, которым было выполнено кесарево сечение, в анамнезе наблюдалась клиника угрожающего выкидыша, а 4 пациенткам проводилась коррекция истмико-цервикальной недостаточности. Так, нами отмечено сочетание угрозы прерывания и хирургическое завершение беременности у 8 женщин (16%) второй группы.

Таким образом, у беременных после физиохирургического лечения по поводу интраэпителиальных поражений высокой степени чаще развивалась ИЦН. Наиболее выраженное укорочение шейки матки при ВПЧ-ассоциированной эпителиальной патологии наблюдалось в 16-18 недель беременности.

Преждевременные роды встречались редко, что вероятнее всего связано с оптимальной тактикой ведения ИЦН.

Очевидно, что динамическое наблюдение за цервикальным состоянием с эхографической оценкой длины шейки матки, ширины цервикального канала, отношения длины шейки матки к диаметру на уровне внутреннего зева и её эхоструктуры необходимо проводить каждые 12-14 дней с 10 по 22 неделю гестации в целях решения вопроса о своевременной коррекции ИЦН.

***Таким образом, настоящее исследование показало, что состояние цервикального эпителия у беременных после консервативного и физиохирургического лечения принципиально не***

*отличается, не ухудшается с течением гестационного процесса и зависит от ВПЧ-статуса женщины на момент наступления беременности,*

*включение ОКТ-кольпоскопии в комплексное обследование позволяет повысить эффективность оценки состояния цервикального эпителия во время беременности,*

*а динамическое наблюдение за эхографическими параметрами шейки матки способствует своевременной коррекции ИЦН и тем самым улучшает исходы беременности и родов после физиохирургических вмешательств.*

## ВЫВОДЫ

1. У женщин, пролеченных по поводу ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, беременность не оказывает отрицательного влияния на состояние цервикального эпителия. Очевидно, что решающую роль в изменении состояния слизистой шейки матки играет ВПЧ-статус пациентки на момент наступления беременности.

2. Состояние цервикального эпителия у беременных после консервативного и деструктивного лечения доброкачественных вирусных поражений шейки матки и физиохирургического лечения тяжелых интраэпителиальных поражений не зависит от метода лечения, проведенного в прегравидарном периоде.

3. Включение ОКТ-кольпоскопии в комплексную оценку состояния шейки матки у беременных повышает эффективность диагностики ВПЧ-ассоциированных изменений экзоцервикса после различных методов лечения цервикальной интраэпителиальной патологии. Чувствительность и специфичность метода в выявлении ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки при беременности составляет 89,3% и 88,9%, диагностическая точность - 89,1%.

4. Истмико-цервикальная недостаточность, установленная по эхографическим параметрам шейки матки, в 3,8 раза чаще имеет место после оперативного вмешательства на шейке матки. Наиболее выраженное укорочение шейки матки при ВПЧ - ассоциированной эпителиальной патологии наблюдается в сроки 16-18 недель беременности, в связи с чем необходим динамический контроль ультразвуковых признаков ИЦН каждые 12-14 дней с 10 по 22 неделю гестации в целях своевременного решения вопроса о её коррекции.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем беременным после различных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в 10-12 недель беременности рекомендуется проводить цитологическое и ОКТ-КС исследование.

При обнаружении признаков ПВИ по ОКТ-КС и/или аномальной цитограмме следует проводить контрольное комплексное обследование в 30-32 недели беременности.

При нормальной цитологической и ОКТ-КС-картине дальнейший мониторинг следует осуществлять только в послеродовом периоде (через 6-8 недель после родов).

2. Для ранней диагностики ИЦН у женщин после физиохирургического лечения ВПЧ-индуцированной цервикальной патологии необходим динамический контроль эхографических показателей каждые 12-14 дней с 10 по 22 неделю гестации в целях решения вопроса о своевременной дифференцированной коррекции с применением серкляжа, введением акушерского пессария и использования микронизированного прогестерона.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ВН — вирусная нагрузка
- ВОЗ — всемирная организация здравоохранения
- ВПЧ - вирус папилломы человека
- ВПЧ ВКР - вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска
- ВПЧ НКР - вирус папилломы человека низкого канцерогенного риска
- ЖЦ — жидкостная цитология
- ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
- ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
- КС — кольпоскопия
- МАИР - Международное агентство по исследованию рака
- МПЭ — многослойный плоский эпителий
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ОКТ-КС — ОКТ-кольпоскопия
- ПВИ — папилломавирусная инфекция
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- РШМ - рак шейки матки
- ЦИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
- ACS - American Cancer Society
- ASC-US - Atypical squamous cells undertermined significance
- EUROGIN – European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia
- HSIL - high squamous intraepithelial lesions
- IFCPC – The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
- LSIL - low squamous intraepithelial lesions
- SIL - Squamous intraepithelial lesions

**СПИСОК ОСНОВНОЙ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айвазова, Д.С. Комплексное лечение эктопии шейки матки, ассоциированной с инфекциями, передаваемыми половым путем у молодых нерожавших женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Д.С. Айвазова. – М., 2010. – 29 с.
2. Аكوпова, Е.С. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Е.С. Аكوпова. – М., 2011. – 23 с.
3. Аксель, Е.М. Статистка злокачественных новообразований женских половых органов / Е.М. Аксель // Материалы Образовательного курса ESMO «Онкогинекология». – М. : Медиа Сфера, 2006. – С. 196-198.
4. Акуленко, Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы / Л.В. Акуленко // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 24-31.
5. Акушерство и гинекология : клинические рекомендации / под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 703-710.
6. Антошечкина, М.А. Репродуктивная функция после органосохраняющего лечения начальных форм рака женских половых органов : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14 14.00.01 / М.А. Антошечкина. – М., 1994. – 169 с.
7. Апгар, Б.С. Клиническая кольпоскопия : иллюстрированное руководство / Б.С. Апгар, Г.Л. Броцман, М. Шпицери ; под общ. ред. В.Н. Прилепской ; пер. с англ. – М. : Практическая медицина, 2012. – 384 с.
8. Апполихина, И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И.А. Апполихина. – М. : Гэотар-Мед, 2010. – 112 с.
9. Апполихина, И.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия: возможности применения при заболеваниях нижний отделов половых путей / И.А. Апполихина, Е.Д. Денисова, Н.Н. Булгакова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 17-20.
10. Артамонова, Н.В. Оптимизация диагностики и лечения цервикальных

- интраэпителиальных неоплазий 1 и 2 степени : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.01 / Н.В. Артамонова. – Челябинск, 2009. – 26 с.
11. Ахметзянова, А.В. Клиническое значение онкопротеинов E7 и p16ink4 в диагностике и лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / А.В. Ахметзянова. – Казань, 2012. – 26 с.
  12. Ашрафян, Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек. – М. : Изд-во Димитрейд График Групп, 2009. – 119 с.
  13. Бакшеев, С.Н. Распространенность ВПЧ в мире и России / С.Н. Бакшеев, О.Д. Руднева // Status Praesens. – 2012. – № 5. – С. 74.
  14. Балига, Ш. Теория и практика кольпоскопии: атлас / Ш. Балига ; под ред. С.И. Роговской; пер. с англ. З.В. Лохановой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 260 с.
  15. Батыршина, С.В. Кандидозная и папилломавирусная инфекция у женщин с воспалительными и дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища / С.В. Батыршина, Э.Э. Галиханова, Д.Р. Акберова // Практическая медицина. – 2012. – № 9. – С. 175-180.
  16. Бауэр, Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г. Бауэр; пер. с немец. – М : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – С. 287-290.
  17. Бахидзе, Е.В. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки / Е.В. Бахидзе, И.Л. Аршавская // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 34-40.
  18. Бахидзе, Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак / Е.В. Бахидзе. – СПб. : Изд-во «Диля», 2004. – 288 с.
  19. Бдайчиева, Э.Т. Оценка распространенности папилломавирусной инфекции / Э.Т. Бдайчиева, И.В. Михеева // Профилактическая медицина – практическому здравоохранению: сб. науч. ст. МПФ ППО ММА им. Сеченова. Вып.4. – М. : ФЦГЭ, 2010. – С. 193-198.
  20. Бебнева, Т.Н. Некоторые клинические аспекты папилломавирусной

- инфекции / Т.Н. Бебнева // Гинекология. – 2007. – № 1. – С. 20-24.
21. Белков, А.С. Криотерапия начальных форм рака шейки матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14 / А.С. Белков. – М, 1985. – 97 с.
  22. Белоусова, Т.Н. Профилактика невынашивания беременности у женщин, перенесших инвазивное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий в прегравидарной период : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Т.Н. Белоусова. – Москва, 2009. – 23 с.
  23. Белоцерковцева, Л.Д. Профилактика цервикальной интраэпителиальной неоплазии и других вирус–ассоциированных заболеваний вульвы и влагалища у девочек–подростков / Л.Д. Белоцерковцева, Ю.И. Майер, М.Н. Харьковская // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 73-76.
  24. Беременность и роды у женщин после диатермохирургического лечения влагалищной части шейки матки / З.И. Шипуржицкая, Л.А. Смородинова, Б.М. Газдиева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1985. – № 3. – С. 66-69.
  25. Богатырева, И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта / И.И. Богатырева // Лечащий врач. – 2001. – № 4. – С. 42-49.
  26. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман – СПб. : Фолиант, 2002. – 540 с.
  27. Булгакова, С.В. Оценка репродуктивного статуса женщин, перенесших органосберегающие онкогинекологические операции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / С.В. Булгакова. – М., 2007. – 27 с.
  28. Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, в Московской области / В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, О.Ф. Серова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 1. – С. 71-75.
  29. Вергейчик, Г.И. Папилломавирусная инфекция наружных половых органов. Новые подходы к диагностике и лечению / Г.И. Вергейчик // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 18-22.



30. Вирус папилломы человека – тестирование и генотипирование в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Е.В. Комарова, Г.Н. Минкина, М.В. Гаврикова, О.К. Храмова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 54-61.
31. Вишневский, А.С. Папилломавирусная инфекция / А.С. Вишневский, Н.П. Сафронникова // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 166-172.
32. Влияние папилломавирусной инфекции на течение беременности / Е.В. Данилова, М.В. Царегородцева, Л.В. Седая, О.А. Ефимушкина, Н.В. Шутикова // Эффективная Фармакотерапия. – 2014. – № 38. – С. 10-14.
33. Возможность иммунокоррекции воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста / О.И. Летяева, О.А. Гизингер, Т.А. Зиганшина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 2. – С. 86-91.
34. Волошина, Н.Н. Противовирусное лечение больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и преинвазивным раком шейки матки / Н.Н. Волошина, Т.П. Кузнецова, Ю.А. Шатовский // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 5. – С. 51-53.
35. ВПЧ-ассоциированная патология гениталий: актуальные вопросы диагностики и лечения / Е.С. Аكوпова, С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, Л.А. Бадалова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 4. – С. 94-98.
36. Гаврикова, М.В. Роль количественного тестирования вируса папилломы человека в диагностике и постлечебном наблюдении цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / М.В. Гаврикова. – М., 2010. – 117 с.
37. Галицкая, М.Г. Рецидивирующий респираторный папилломатоз у детей: этиология, клиника, лечение и профилактика / М.Г. Галицкая // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 1. – С. 1-3.
38. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия / Л.И. Мальцева, Л.Н. Фаррахова, В.А. Кучеров, С.В. Стовбун, С.В. Сафронов // Российский

- вестник акушера гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 78-81.
39. Гинекология : национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
  40. Гладкова, Н.Д. Оптическая когерентная томография в ряду методов медицинской визуализации : курс лекций / Н.Д. Гладкова. – Н. Новгород : ИПФ РАН, 2005. – 324 с.
  41. Гомберг, М.А. Рекомендации пациентам с папилломавирусной инфекцией при отсутствии ее клинических проявлений / М.А. Гомберг, А.М. Соловьев // Медицинский совет. – 2009. – № 3. – С. 12-18.
  42. Дамиров, М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии / М.М. Дамиров. – М. : БИНОМ, 2011. – 320 с.
  43. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы / О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, В.В. Соколова, Е.А. Чулкова // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 18-22.
  44. Диагностика проявления папилломавирусной инфекции [Электронный ресурс] / HPVinfo.ru : материалы форума, 2011. – Режим доступа : <http://www.hpvinfos.ru/papillomavirus/diagnosis.html>
  45. Дисаи, Ф.Дж. Клиническая онкогинекология. Т. 1 / Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисман ; под ред. Е.Г. Новиковой ; пер. с англ. – М. : Рид Элсивер, 2011. – 316 с.
  46. Дмитриев, Г.А. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем / Г.А. Дмитриев, И.И. Глазко. – М. : Бином, 2007. – С. 255-256.
  47. Дмитриев, Г.А. Папилломавирусная инфекция / Г.А. Дмитриев, О.А. Биткина. – М. : Медицинская книга, 2006. – 80 с.
  48. Долгушина, В.Ф. Распространенность различных генотипов ВПЧ при патологии шейки матки / В.Ф. Долгушина, О.С. Абрамовских // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 69-74.
  49. Евстигнеева, Н.П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин. Эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней

- диагностики и профилактики онкогенеза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Н.П. Евстигнеева. – М., 2007. – 42 с.
50. Елисеева, Д.Д. Новые подходы к диагностике и оценке риска доброкачественной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в репродуктивном возрасте : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Д.Д. Елисеева. – Казань, 2015. – 21 с.
51. Елисеева, М.Ю. Вспомогательная терапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и МЕТА-анализ применения Инозина Пранобекса) / М.Ю. Елисеева, О.А. Мынбаев // *Consilium Medicum. Гинекология.* – 2009. – Т. 11, № 5. – С. 22-33.
52. Елисеева, М.Ю. Противовирусный эффект инозин пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях / М.Ю. Елисеева, И.Б. Манухин, О.А. Мынбаев // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 2. – С. 107-114.
53. Женская консультация : руководство / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 472 с.
54. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы : клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 390 с.
55. Зароченцева, Н.В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактика ведения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Н.В. Зароченцева. – М., 2009. – 45 с.
56. Золотоверхая, Е.А. Молекулярные маркеры онкогенной активности вируса папилломы человека : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.06 / Е.А. Золотоверхая. – СПб., 2009. – 25 с.
57. Иванова, М.Н. Особенности течения беременности у женщин, перенесших хирургическую коррекцию посттравматического эктропиона шейки матки / М.Н. Иванова, Н.Н. Минаев // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 378-384.
58. Ивлева, Н.Ф. Цитометрическая характеристика ядерно-ядрышкового аппарата при дисплазии и экзоцервикальном раке шейки матки / Н.Ф.

- Ивлева, Г.В. Чижова, В.И. Цыганков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 5. – С. 55-56.
59. Инфекции, передаваемые половым путем : протокол ведения больных // Урогенитальная хламидийная инфекция / под ред. В.И. Кисиной. – М. : Ньюдиамед, 2011. – С. 164-191.
60. Инфицирование вирусом папилломы человека и прогноз РШМ / В.И. Киселева, Л.И. Крикунова, Л.В. Любина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2010. – № 2. – С. 185-190.
61. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области / В.И. Краснопольский, О.Ю. Шипулина, Т.Н. Мельник, И.В. Михеева, О.Ф.Серова, Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С. 46-49.
62. Каратюк, Т.И. Клинико-диагностические особенности цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Т.И. Каратюк. – М., 2011. – 19 с.
63. Качалина, О.В. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки в репродуктивном возрасте. Диагностика и лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / О.В. Качалина. – М., 2015. – 49 с.
64. Кезик, В. Скрининг рака шейки матки / В. Кезик // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 59-61.
65. Киселев, В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки : монография / В.И. Киселев, А.А. Ляшенко. – М. : Б.и., 2006. – 87 с.
66. Киселев, В.И. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания – новые возможности / В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек / Вестник лаборатории ДНК-диагностики. – 2011. – № 4. – С. 1-16.
67. Кицак, В.Я. «ВПЧ-негативный» и ВПЧ-негативный рак шейки матки: триггерная роль ВПЧ высокого канцерогенного риска и альтернативных этиологических факторов / В.Я. Кицак // Вестник последипломного медицинского образования. – 2009. – № 1. – С. 82-83.

68. Клинико-иммунологическое обоснование иммуностропной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией / В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева, А.Н. Ахматова, О.С. Абрамовских // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 58-62.
69. Клиническая эффективность панавира в терапии папилломавирусной инфекции / Н.В. Кунгуров, Н.М. Герасимова, Ю.Н. Кузнецова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 1. – С. 24-26.
70. Клинышкова, Т.В. Оценка взаимосвязи степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии и возраста женщин / Т.В. Клинышкова, Д.В. Турчанинов, И.Б. Самосудова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 63-67.
71. Клинышкова, Т.В. Результаты лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести, ассоциированными с вирусом папилломы человека / Т.В. Клинышкова, И.Б. Самосудова, Д.В. Турчанинов // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 62-66.
72. Клинышкова, Т.В. Результаты оценки белков E7 ВПЧ, p16ink4a, Ki-67 прицервикальном предраке, ассоциированном с папилломавирусной инфекцией / Т.В. Клинышкова И.Б. Самосудов // Российский вестник акушера и гинеколога. – 2012. – № 4. – С.21-24.
73. Ковчур, П.И. Рак шейки матки / П.И. Ковчур, И.Е.Бахлаев. – Петрозаводск : ПетрГУ, 2011. – 156 с.
74. Козаченко, А.В. Молекулярно-биологические аспекты современных представлений об этиологии и патогенезе рака шейки матки /А.В. Козаченко // АГ-инфо. – 2012. – № 1. – С. 3-11.
75. Козлова, В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий : руководство для врачей / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. – М : Триада-Х, 2003. – 439 с.
76. Коломиец, Л.А. Генитальная папиломавирусная инфекция и рак шейки матки / Л.А. Коломиец, Л.Н. Уразова. – Томск : Изд-во НТЛ, 2002. – 100 с.

77. Комарова, Е.В. Клиническое значение тестирования на вирус папилломы человека в скрининге цервикальной интраэпителиальной неоплазии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Е.В. Комарова. – М., 2010. – 135 с.
78. Кондриков, Н.И. Патология шейки матки: морфология, физиология, диагностика. Основы терапии / Н.И. Кондриков. – М. : Практическая медицина, 2008. – 334 с.
79. Короленкова, Л.И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией III / Л.И. Короленкова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 54-59.
80. Короленкова, Л.И. Роль ВПЧ-тестирования методом гибридного захвата (Hybrid Capture II) в оценке эффективности органосохраняющего лечения тяжелых интраэпителиальных неоплазий, преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки / Л.И. Короленкова // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 3. – С. 322-326.
81. Короленкова, Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определённой методом гибридного захвата, у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки, как результат эффективной предэксцизионной терапии аллокином-альфа / Л.И. Короленкова // Акушерство и гинекология. – 2012. – №4/2. – С. 78-82.
82. Короленкова, Л.И. Тяжёлые цервикальные неоплазии (CIN II-III/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных / Л.И. Короленкова, В.В. Брюзгин // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 68-73.
83. Костючек, И.Н. Диагностика ВПЧ – ассоциированных поражений шейки матки / И.Н. Костючек, О.А. Миненкова // Справочник заведующего КДЛ. – 2012. – № 11. – С. 21-24.
84. Кравинская, Т.А. Лечебно-диагностическая тактика при доброкачественных заболеваниях шейки матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Т.А. Кравинская. – М., 2009. – 119 с.

85. Краснопольский, В.И. Возможности использования цитологического метода исследования шейки матки у беременных / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, О.Ф. Серова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 83-86.
86. Куевда, Д.А. ВПЧ-тестирование: алгоритмы диагностики и требования к молекулярным тестам для выявления вирусов папилломы человека [Электронный ресурс] / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина // Специалистам молекулярной диагностики: информационные материалы, 2012. – Режим доступа : <http://www.interlab service.ru/consulting/index.php?id=3345>
87. Кузнецова, И.А. Диагностические возможности метода оптической когерентной томографии в оценке состояния шейки матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / И.А. Кузнецова. – Н. Новгород, 2003. – 157 с.
88. Кузнецова, И.А. Клиническое значение оптической когерентной томографии в комплексном обследовании и ведении пациенток с заболеваниями шейки матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.13 ; 14.01.01 / И.А. Кузнецова. – Н. Новгород, 2013. – 38 с.
89. Кузнецова, Ю.Н. Комплексная терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта / Ю.Н. Кузнецова, Н.П. Евстигнеева, Т.А. Обоскалова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – № 3. – С. 27-31.
90. Кулаков, В.И. Профилактика рака шейки матки : руководство для врачей / В.И. Кулаков, Й. Паавонен, В.Н. Прилепская. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 56 с.
91. Кутушева, Г.Ф. Проблемы вакцинопрофилактики рака шейки матки / Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 62-70.
92. Лазарева, О.В. Клинико-морфологическое обоснование прогноза и тактики ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки I степени : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 ; 14.00.15 / О.В. Лазарева.

- Омск, 2009. – 181 с.
93. Лебедева, М.И. Папилломавирусная инфекция при воспалительных заболеваниях шейки матки. Патогенетические подходы к лечению : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 ; 14.00.01 / М.И. Лебедева. – М., 2009. – 112 с.
  94. Лейкоплакия шейки матки, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией / В.Н. Прилепская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 4. – С. 108-110.
  95. Линаск, Л.И. Диагностика и лечения заболеваний шейки матки при персистирующей папилломавирусной инфекции : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Л.И. Линаск. – М., 2014. – 104 с.
  96. Лихачев, В.К. Практическая гинекология / В.К. Лихачев. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 664 с.
  97. Лопатина, Т.В. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / Т.В. Лопатина ; под ред. В.И. Кулакова. – М. : Б.и., 2007. – 48 с.
  98. Магафуров, Р.Ф. Диагностика и реконструктивно-хирургические методы лечения заболеваний репродуктивной системы женщин / Р.Ф. Магафуров, Г.М. Каншина // Респ. сб. науч. тр. – М. : Б.и, 1988. – С. 41-44.
  99. Максимов, С.Я. Комбинированное лечение рака шейки матки. Практическая онкология. Избранные лекции / С.Я. Максимов, К.А. Гусейнов ; под ред. С.А. Тюляндина, В.П. Моисеенко. – СПб. : Центр ТОММ, 2004. – 158 с.
  100. Мальцева, Л.И. Возможности ранней диагностики рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с признаками хронического экзо- и эндоцервицита и ВПЧ-инфекции / Л.И. Мальцева, Л.Н. Фаррахова // Материалы X юбилейного Всероссийского науч. форума «Мать и дитя». – М. : Б.и., 2009. – С. 354-355.
  101. Мальцева, Л.И. Иммуноцитохимическое исследование экспрессии онкомаркера p16 ink4a на основе жидкостной цитологии в диагностике ранних форм рака шейки матки у женщин с хроническим цервицитом и ВПЧ-инфекцией / Л.И. Мальцева, Л.Н. Фаррахова // Материалы



- Международной науч.-практ. конф. «Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунного ответа и развития опухоли». – Казань : КГМА, 2011. – С. 17-19.
102. Мальцева, Л.И. Лечение женщин с хроническим цервицитом и папилломавирусной инфекцией / Л.И. Мальцева, Л.Н. Фаррахова // Материалы V регионального науч. форума «Мать и дитя». – Геленджик : Б.и., 2011. – С. 238-239.
103. Мальцева, Л.И. Терапия ВПЧ-ассоциированных хронических экзо- и эндоцервицитов у женщин / Л.И. Мальцева, Л.Н. Фаррахова // Материалы Международной науч.-практ. конф. «Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунного ответа и развития опухоли». – Казань : КГМА, 2011. – С. 19-20.
104. Манухин, И.Б. Проблемы и перспективы цервикального скрининга / И.Б. Манухин, Г.Н. Минкина // Акушерство и гинекология. – 2006. – Прил. – С. 159-162.
105. Маршетта, Ж. Кольпоскопия: метод диагностики / Ж. Маршетта, Ф. Декамп ; под общ. ред. В.Н. Прилепской ; пер. с франц. – М : МЕДпресс-информ, 2009.– 200 с.
106. Мелехова, Н.Ю. Папилломавирусные поражения шейки матки у пациенток различного возраста : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Н.Ю. Мелехова. – М., 2005. – 297 с.
107. Мерабишвили, В.М. Рак шейки матки: заболеваемость, смертность (популяционные исследования) / В.М. Мерабишвили, Э.И. Лолианци, О.Ю. Субботина // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 41-44.
108. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / ред. рус. пер. С.А. Тюлядин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. – М. : Издательская группа РОНЦ им НН Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
109. Минкина, О.В. Нужна ли вакцинация против вируса папилломы человека взрослым женщинам? / О.В. Минкина // Российский вестник акушера-

- гинеколога. – 2011. – № 3. – С. 41-44.
110. Минкина, Г.Н. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Г.Н. Минкина, В.С. Калинина, М.В. Гаврикова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 1. – С. 109-113.
111. Минкина, Г.Н. Предрак шейки матки / Г.Н. Минкина, И.Б. Манухин, Г.А. Франк. – М. : Аэрограф-медиа, 2001. – 200 с.
112. Мониторинг больных, перенесших операцию конизации шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Е.А. Коган, Н.М. Файзуллина, А.Х. Исраилова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 70-74.
113. Нейштадт, Э.Л. Дифференциальная диагностика опухолей шейки матки : руководство / Э.Л. Нейштадт, В.А. Крулевский. – СПб : «КультИнформПресс», 2012. – 308 с.
114. Новик, В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки / В.И. Новик // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 47-49.
115. Новиков, А.И. Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс / А.И. Новиков, А.В. Кононов, И.Г. Ваганова. – М. : Б.и., 2002. – 73 с.
116. Новикова, Е.Г. Рак шейки матки / Е.Г. Новикова, В.А. Антипов // Онкология : национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.И. Чиссова. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2013. – С. 444-453.
117. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Н.М. Назарова, Н.В. Бестаева, В.Н. Прилепская, Д.Ю. Трофимов, М.Н. Костава // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 111-116.
118. Новые технологии в диагностике папилломавирусной инфекции / Э.Х. Сабдулаева, Д.Ю. Трофимов, Е.А. Коган [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – Спец. вып. № 1. – С. 28-30.
119. О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым

- путем : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.12.1993 г. № 286.
120. Овчинников, Ю.М. Распространенность типов вируса папилломы человека и их влияние на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим папилломатозом / Ю.М. Овчинников, В.И. Киселев, Ю.Л. Солдатский // Вестник отоларингологии. – 2007. – № 2. – С. 9-11.
  121. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии : монография / И.А. Озерская. – М. : Медика, 2005. – 292 с.
  122. Оламова, А.О. Совершенствование диагностики и лечения патологии шейки матки методами радиохирургии и аргоноплазменной абляции : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / А.О. Оламова. – М., 2012. – 140 с.
  123. Определение воспроизводимости результатов цитологического исследования цервикальных соскобов / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, Н.В. Большенко // «Молекулярная диагностика – 2007» : сб. тр. Т. III. – С. 155-158.
  124. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика : руководство для врачей / под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М. : Практическая Медицина, 2012. – С. 8-20.
  125. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2013 год. – Н. Новгород : Б.и., 2014. – 64 с.
  126. Особенности течения беременности у женщин, перенесших инвазивное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий / О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, Л.И. Титченко, Т.Н. Белоусова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 47-51.
  127. Оценка эффективности множественной биопсии шейки матки / А.О. Оламова, С.И. Роговская, Е.А. Коган, Л.С. Ежова, Н.М. Назарова [и др.] // Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия : материалы IV междисц. науч.-практ. конф. – М. : Б.и., 2011. – С. 60.

128. Пальцев, М.А. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы / М.А. Пальцев, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек. – М. : Компания "Димитрейд График Групп", 2009. – 484 с.
129. Папилломавирусная инфекция. Возможности лечения и профилактики с применением инозин пранобекса / В.Н. Прилепская, Е.П. Новикова, Л.А. Суламанидзе, Г.М. Мзареула // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 99–103.
130. Папилломавирусная инфекция у девочек-подростков : информационно-методическое письмо.// В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова [и др.]. – М. : Б.и., 2010. – 34 с.
131. Папилломавирусная инфекция у пациенток с эктопией шейки матки / Н.Ю. Мелехова, А.Н. Иванян, Н.Л. Овсянкина, А.Л. Чернякова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. – 2012. – № 1. – С. 48-53.
132. Папилломавирусная инфекция шейки матки у девушек-подростков: ранняя диагностика, профилактика онкогенеза [Электронный ресурс] / Т.М. Соколова, Е.В. Фоляк, К.Ю. Макаров, Т.М. Моисеенко // Медицина и образование Сибири: электронный научный журнал. – 2011. – № 4. – Режим доступа : <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.phpid>
133. Патологические изменения шейки матки при беременности / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 35-40.
134. Перламутров, Ю.Н. Новые возможности терапии папилломавирусной инфекции / Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 3. – С. 1-2.
135. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом / В.Ф. Долгушина, А.Н. Ахматова, Л.Ф. Телешева, О.С. Абрамовских, И.В. Бойко, М.А. Беренда // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 91-94.
136. Петрова, Н.Г. Проблемы и основные направления совершенствования

- оказания медицинской помощи больным с новообразованиями женской половой системы / Н.Г. Петрова, М.В. Окулов, Э. В. Комличенко // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 2. – С. 57-61.
137. Поделихин, С.А. Эпидемиологические аспекты распространения ВПЧ / С.А. Поделихин, С.Р. Савичева, Л.Т. Комаров // *Гинекология для практических врачей*. – 2008. – № 3. – С. 86-89.
138. Подистов, Ю.И. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика, лечение) : дис. ... д-ра мед. наук :14.00.14 / Ю.И. Подистов. – М., 2005. – 227 с.
139. *Поликлиническая гинекология* / под ред. В.Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с.
140. Полонская, Н.Ю. Профилактические осмотры и цитологический скрининг шейки матки / Н.Ю.Полонская, И.В. Юрасова, О.В. Егорова. – М. : «Академия», 2008. – 56 с.
141. Пономарева, Ю.Н. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе, диагностике и прогнозировании цервикальной неоплазии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Ю.Н. Пономарева. – М., 2011. – 48 с.
142. Прилепская, В.Н. Вагинальная микозэкосистема влагалища в норме и при патологии / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова, А.С. Анкирская // *Гинекология*. –2009. – № 3. – С. 11-15.
143. Прилепская, В.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции / В.Н. Прилепская, М.Н. Костава // *Гинекология*. – 2009. – Т. 17, № 1. – С.16-19.
144. Прилепская, В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В.Н. Прилепская. – М. : МЕДпресс-информ, 1999. – 426 с.
145. Прилепская, В.Н. Кольпоскопия : практическое руководство / В.Н. Прилепская, С.И. Роговская, Е.А. Межевитинова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 108 с.
146. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки / В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебнева // *Фарматека*. – 2010. – № 1. – С. 27-31.

147. Применение лазеров в хирургии и медицине / Е.В. Коханевич, А.Е. Жесткова, Л.Л. Щербицкая [и др.] // Тез. докладов. Ч. 1. – М. : Б.и., 1988. – С. 374-376.
148. Проблемы реализации репродуктивной функции после органосохраняющего лечения рака шейки матки / В.П. Краснопольский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 99-103.
149. Прогноз и тактика ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 1 степени / Е.Б. Рудакова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7/1. – С. 35-39.
150. Противовирусная терапия в лечении генитальной папилломавирусной инфекции / А.В. Молочков, А.Н. Хлебникова, Г.Э. Баграмова, М.А. Гуреева // Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и в дерматокосметологии. – 2011. – № 2. – С. 3-6.
151. Профилактика рака шейки матки : руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 190 с.
152. Радзинский, В.Е. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М. : Эксмо, 2009. – 288 с.
153. Радзинский, В.Е. Цервикальный скрининг: клинический протокол / В.Е. Радзинский, А.В. Соловьева. – М. : Б.и., 2012. – 9 с.
154. Радиоволновой хирургический метод лечения в гинекологической практике / Н.М. Подзолкова, М.М. Дамиров, Т.И. Кузьмина, Т.Н. Полетова, Н.И. Сюч, К.В. Бабков. – М.: РМАПО, 2003.– 27 с.
155. Разработка эффективных подходов к ведению пациенток с «минимальным» повреждением эпителия шейки матки и ВПЧ-инфекцией : резолюция круглого стола российских специалистов // Папилломавирусная инфекция: Глобальная битва : XI Международный симпозиум по проблемам патологии нижнего отдела генитального тракта (Рим, 21 апр. 2012 г.). – Рим, 2012.
156. Ранняя диагностика рака шейки матки, ассоциированного с вирусами

- папилломы человека. Диагностическая система и моноклональные антитела для определения белка E7 / В.И. Киселев [и др.] // Молекулярная медицина. – 2004. – № 2. – С. 32-38.
157. Распространенность папилломвирусной инфекции в России / С.И. Роговская, И.В. Михеева, О.Ю. Шипулина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 1. – С. 25-29.
158. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
159. Репродукция вируса папилломы человека 16 генотипа и интеграция вирусной ДНК в измененном цервикальном эпителии / В.А. Ершов, А.А. Вязовая, Е.В. Ильинская, А.С. Лисянская, Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова, О.Ю. Шипулина, О.В. Нарвская // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – № 1. – С. 21-26.
160. Роговская, С.И. Обзор клинической и экономической эффективности методов диагностики цервикальных неоплазий / С.И. Роговская, Л.А. Бадалова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 4. – С. 39-43.
161. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. – М. : ГЭОТАР-Медиа. 2011. – 198 с.
162. Роговская, С.И. Патогенетическая терапия хронических рецидивирующих цервицитов, ассоциированных с высокоонкогенными серотипами вируса папилломы человека / С.И. Роговская, М.И. Лебедева // Поликлиника. – 2010. – № 2. – С. 91-94.
163. Роговская, С.И. Практическая кольпоскопия / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 240 с.
164. Роговская, С.И. Профилактика рака шейки матки. Современные стратегии / С.И. Роговская, Н.М. Подзолкова // Доктор РУ. Прил. по онкологии. – 2011. – № 2. – С. 24-27.
165. Роговская, С.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к

- ВПЧ-инфекции гениталий / С.А. Роговская, Е.С. Аكوпова Е.А. Коган // Практическая медицина. – 2012. – № 9. – С. 236 – 240.
166. Роговская, С.И. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция : руководство для практикующих врачей / С.И. Роговская, Е.В. Липова. – М. : Изд-во журнала Status Praesens, 2014. – 832 с.
167. Роль микросателлитной нестабильности генома при заболеваниях шейки матки у женщин с миомой матки, аденомиозом , гиперплазией эндометрия и с их сочетанием / И.С. Сидорова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 4. – С. 13-15.
168. Роль цервицитов в акушерско-гинекологической патологии / Ю.И. Тирская, Е.Б.Рудакова, И.А. Шакина, О.Ю. Цыганкова // Лечащий врач. – 2009. – № 10. – С. 63-66.
169. Рудакова, Е.Б. Иммуноцитохимическое исследование в прогнозе течения эктопии шейки матки при папилломавирусной инфекции / Е.Б. Рудакова, С.И. Мозговой, О.Г. Батурова // Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы : материалы Всероссийского конгресса. – М. : Б.и., 2011. – С. 316-317.
170. Рудакова, Е.Б. Использование цитологического метода, качественного и количественного определения вируса папилломы человека в прогнозировании развития рака шейки матки / Е.Б. Рудакова, О.Ю. Цыганкова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 16-20.
171. Руководство по оптической когерентной томографии / под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.Н. Сергеева. – М. : ФИЗМАЛИАТ, 2007. – 296 с.
172. Русакевич, П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки / П.С. Русакевич. – Минск : Высшая школа, 1998. – 367 с.
173. Рюмин, Д.В. Современные особенности антибиотикотерапии некоторых социально-значимых ИППП : пособие для врачей / Д.В. Рюмин, Т.А. Шацлова. – М. : Б.и., 2010. – 23 с.



174. Сабдуллаева, Э.Т. Клиническое значение молекулярных маркеров при папилломовирусной инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Э.Т. Сабдуллаева. – М., 2012. – 25 с.
175. Сафронникова, Н.Р. Преинвазивный рак шейки матки / Н.Р. Сафронникова, В.М. Мерабишвили, А.Э. Протасова // Современное развитие информационных систем онкологической службы. – СПб. : Б.и., 2008. – С. 92.
176. Сахаутдинова, И.В. Радиоволновая хирургия в гинекологической практике / И.В. Сахаутдинова, Н.Т. Гаибова // Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – С. 119-124.
177. Святенко, Т.В. Папилломавирусная инфекция: современные гендерные аспекты клиники, диагностики, лечения / Т.В. Святенко, М.А. Николайчук // Medix. Anti-Aging. – 2009. – № 4. – С. 52.
178. Серов, В.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения / В.Н. Серов, М.А. Твердикова, В.Л. Тютюнник // РМЖ. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. – 2010. – № 19. – С. 1170-1174.
179. Сидельникова, М.В. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием : методические пособия и клинические протоколы / М.В. Сидельникова. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
180. Сидорова, И.С. Фоновые и предраковые процессы шейки матки / И.С. Сидорова, С.А. Леваков. – М. : «Медицинское информационное агентство», 2006. – 96 с.
181. Скрининг для выявления рака шейки матки в Москве [Электронный ресурс] / А.Н. Махсон, А.М. Сдвижков, В.В. Евтягин, Н.Г. Цыганкова, Т.Д. Кропачева, И.Д. Васильева, В.И. Борисов // Протокол заседания московского общества онкологов от 29 марта 2012 г. – Режим доступа: <http://www.oncology.ru>
182. Снигур, Н.В. Интраэпителиальные неоплазии и микроинвазивный рак

- шейки матки. Клинические и молекулярно-биологические особенности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14 / Н.В. Снигур. – М., 2009. – 26 с.
183. Соловьев, А.М. Иммуноterapia изопринозином как адьювантный или самостоятельный способ лечения больных папилломавирусной инфекцией / А.М. Соловьев // Вестник дерматовенерологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 146-151.
184. Соловьев, А.М. Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.М. Соловьев, Д.В. Логвинова // Лечащий врач. – 2013. – № 3. – С. 37-39.
185. Старинский, В.В. Профилактика злокачественных новообразований / В.В. Старинский, Л.М. Александрова // Онкология : национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. В.И. Чиссов, М.И. Давыдов, науч. ред. Г.А. Франк, С.Л. Дарьялова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 101-106.
186. Статус ДНК вируса папиллом человека в карциномах шейки матки / Ф.Л. Киселев, Н.Ф. Киселева, О.В. Кобзева [и др.] // Молекулярная биология. – 2002. – № 35. – С. 470-476.
187. Сухих, Г.Т. Профилактика рака шейки матки : руководство для врачей / Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская. – М. : Медпресс-информ, 2012. – 112 с.
188. Титмушц, Э. Шейка матки : цитологический атлас / Э. Титмушц, К. Адамс. – М. : Практическая медицина, 2009. – 254 с.
189. Торчинов, А. М. Некоторые биофизические аспекты контактной ИК-лазерной терапии шейки матки / А.М. Торчинов// Лазерная медицина. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 15-17.
190. Троицкая, О.Г. Современные методы диагностики и лечения папилломавирусной инфекции шейки матки у женщин репродуктивного возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / О.Г. Троицкая. – СПб., 2008. – 159 с.
191. Трушина, О.И. Роль ПВИ в генезе РШМ / О.И. Трушина, Е.Г. Новикова / Российский онкологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 45-52.
192. Уварова, Е.В. Проблемы ВПЧ-инфекции. Аналитический обзор по

- материалам IX Международного конгресса EUROGIN 2010 (Монако, Монте-Карло, 17-20 февр. 2010 г.) / Е.В. Уварова, З.Х. Кумыкова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. – № 4. – С. 12-20.
193. Унанян, А.Л. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / А.Л. Унанян, Ю.М. Коссович // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 6. – С. 40-44.
194. Уразова, Л.Н. Рак шейки матки и вирусы папилломы : этиопатогенетические аспекты (обзор литературы ) / Л.Н. Уразова, И.Г. Видяева // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 64-71.
195. Урманчеева, А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью / А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 184-197.
196. Урманчеева, А.Ф. Рак шейки матки и беременность / А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2002. – № 3. – С. 183-193.
197. Урманчеева, А.Ф. Рак шейки матки: скрининг, диагностика и стадирование / А.Ф. Урманчеева // Материалы Образовательного курса ESMO «Онкогинекология». – М. : Медиа-Сфера, 2006. – С. 275-289.
198. Файзуллина, Е.В. Клинико-организационные аспекты медицинской помощи пациентам с аногенитальными бородавками как важнейший фактор сохранения репродуктивного здоровья населения / Е.В. Файзуллина, Д.В. Фризин, Л.К. Бунакова // Практическая медицина. – 2012. – № 9. – С. 170-174.
199. Фаррахова, Л.Н. Клинико-патогенетические критерии дифференциальной диагностики и лечения хронических экзо- и эндоцервицитов у женщин с папилломавирусной инфекцией : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Л.Н. Фаррахова. – Казань, 2012. – 124 с.
200. Фоляк, Е.В. ПВИ урогенитального тракта женщин : информационно-методическое пособие / Е.В. Фоляк, Т.М. Соколова. – Новосибирск : Вектор-бест, 2010. – 30 с.
201. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки у женщин,

- инфицированных вирусом папилломы человека. / П.И. Ковчур [и др.] // « Патология шейки матки и генитальные инфекции – от теории к практике : тез. Российской науч.-практ. конф. / под ред. В.Н. Прилепской. – М. : Б.и., 2007. – С. 41.
202. Хасанов, Р.Ш. Роль диспансеризации женского населения в ранней диагностике рака шейки матки / Р.Ш. Хасанов, С.Е. Габитова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 49-51.
203. Хачатурян, А.Р. Кольпоскопия Основы алгоритмов диагностики и тактики ведения заболеваний шейки матки методические рекомендации / А.Р. Хачатурян, Л.В. Марютина ; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2011. – 91 с.
204. Хашукоева, А.З. Инновационные технологии в диагностике и мониторинге воспалительных заболеваний органов малого таза / А.З. Хашукоева, Е.И. Леонова // Мать и дитя : материалы Всероссийского науч. форума. – М. : Б.и., 2007. – С. 555-556.
205. Хрянин, А.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции / А.А. Хрянин, О.В. Решетников, Л.А. Коломиец // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 5. – С.49-55.
206. Хунова. Л.З. Качественная оценка молекулярно-биологических факторов раннего канцерогенеза шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Л.З. Хунова. – М., 2011. – 21 с.
207. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия: возможности диагностики и лечения / Л.И. Мальцева, А.В. Ахметзянова, Л.Н. Фаррахова, Н.А. Нигматуллина // Практическая медицина. – 2012. – № 9. – С. 52-55.
208. Цыганкова, О.Ю. Оптимизация ранней диагностики и профилактики патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / О.Ю. Цыганкова. – Омск, 2009. – 22 с.
209. Частота выявления вируса папилломы человека и инфекций, передаваемых половым путем, среди студенток медицинского вуза и факторы

- распространения инфекции / О.Ю. Шипулина, А.В. Шаргородская, Т.Н. Романюк, С.И. Роговская, Г.А. Шипулин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – № 3. – С. 26-31.
210. Чернышова, А.Л. Возможности лечения HPV-ассоциированного предрака и рака шейки матки препаратом «Гроприносин» / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец // РМЖ. – 2012. – № 1. – С. 11-15.
211. Чиссов, В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей в России / В.И. Чиссов, В.В. Старинский. – М. : Б.и., 2011. – 24 с.
212. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М. : Б.и., 2012. – С. 254-260.
213. Шаргородская, А.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции у молодых женщин : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / А.В. Шаргородская. – М., 2013. – 104 с.
214. Шахова, Н.М. Клинико-экспериментальное обоснование применения оптической когерентной томографии в медицинской практике : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.19 ; 14.00.01 / Н.М. Шахова. – Н. Новгород, 2004. – 26 с.
215. Шацева, Т.А. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функции / Т.А. Шацева, М.С. Мухина // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 157-164.
216. Шварц, Г.Я. Иммуномодулирующие средства в лечении ВПЧ-инфекции // Г.Я. Шварц, В.Н. Прилепская, О.А. Мынбаев // Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике : монография. – М. : ПромоушнМикс, 2011. – С. 6.
217. Шевченко, Е.А. Анализ этиологической структуры инфекций, передающихся половым путем, и иммунологической реактивности женщин с наличием папилломавирусной инфекции шейки матки / Е.А. Шевченко, О.А. Успенская // Вопросы вирусологии. – 2009. – № 4. – С. 37-39.
218. Шеремок, Л.В. Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки / Л.В.

- Шеремок // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 13.
219. Шипулина, О.Ю. Алгоритм диагностики вируса папилломы человека / О.Ю. Шипулина // Справочник заведующего КДЛ. – 2010. – № 1. – С. 3-11.
220. Эффективность противовирусной терапии при комплексном лечении больных с ВПЧ–ассоциированными цервикальными неоплазиями] / Т.А. Обоскалова, И.Н. Кононова, Е.С. Ворошила [и др.] // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 70-72.
221. Январева, И.А. Диагностика патологии шейки матки на основе комплементарного использования кольпоскопии и оптической когерентной томографии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / И.А. Январева. – Иваново, 2007. – 26 с.
222. Abdel-Hady, E.S. Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy / E.S. Abdel-Hady, P. Martin-Hirsch, M. Duggan-Keen // Cancer Res. – 2010. – Vol. 61, № 1. – P. 192-196.
223. Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women / L.Y. Hwang, Y. Ma, S.C. Shiboski [et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 206, № 4. – P. 504-511.
224. Ahmed, I. Cervical cancer risk factors and feasibility of visual inspection with acetic acid screening in Sudan / I. Ahmed, R. Vibeke, P. Eero // Womens Health. – 2011. – Vol. 3. – P. 117-122.
225. 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. Saslou, D. Solomon [et al.] // CA Cancer. J. Clin. – 2012. – Vol. 62. – P. 147-172.
226. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management // Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 116, № 2, Pt. 1. – P. 469-472.
227. Anogenital warts. Treatment of Skin Disease. Comprehensive therapeutic

- strategies / B. Berman, C.C. Ramires, M.G. Lebwahl [et al.] // Mosby. – 2006. – P. 47-49.
228. Assmann, G. HPV-associated squamous cell carcinogenesis / G. Assmann, K. Sotlar // *Pathologe*. – 2011. – Vol. 32, № 5. – P. 391-398.
229. Atkins, K. p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: p16/Ki-67 in cervical papanicolaou Tests / K. Atkins // *Cancer Cytopathol.* – 2011. – Vol. 119, № 3. – P. 145-147.
230. Bao, H. p16INK4A and Ki-67 immunostaining on cell blocks from residual ThinPrep material is helpful in identifying significant preneoplastic cervical lesions. / H. Bao, Y. Wu // *Pathol. Res. Pract.* – 2011. – Vol. 207, № 4. – P. 216-219.
231. Bedford, S. Cervical cancer: physiology, risk factors and treatment / S. Bedford // *J. Med. Virology*. – 2010. – Vol. 78, № 8. – S. 331-333.
232. Berghella, V. Cerclage for Short Cervix on Ultrasound in Singleton Gestations without Prior Spontaneous Preterm Birth: a Systematic Review and Meta-analysis of Trials using individual patient-level data. / A. Ciardulli A, O. Rust [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. doi: 10.1002/uog.17457.
233. Bonkhoff, H. The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer / H. Bonkhoff, R. Berges // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 55, № 3. – P. 533-760.
234. Bosch, F.X. Факторы риска прогрессирования персистирующей ВПЧ-инфекции и развития злокачественных новообразований / F.X. Bosh, S. de Sanjose, X. Castallsague // *Вакцины для профилактики рака шейки матки*. – М. : «МЕДпресс-информ» 2011. – С. 71-73.
235. Bosch, F.X. Human papillomavirus and cervical cancer burden. Chapter 1 / F.X. Bosch, S. de Sanjose // *Vaccine Monogr.* – 2012. – Vol. 31. – P. 3-13.
236. Bosch, F.X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer / F.X. Bosch, Y.L. Qiao, X. Castellsague // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 94, Suppl. 1. – P. 518-521.
237. Brotherton, J.M. Does HPV type 16 or 18 prevalence in cervical intraepithelial

- neoplasia grade 3 lesions vary by age? An important issue for postvaccination surveillance / J.M. Brotherton, S.N. Tabrizi, S.M. Garland // *Future Microbiol.* – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. 193-199.
238. Brown, D.R. Distribution of human papillomavirus types in cervicovaginal washings from women evaluated in a sexually transmitted diseases clinic / D.R. Brown, D. Legge, B. Qadadri // *Sex Transm. Dis.* – 2010. – Vol. 29. – P. 763-768.
239. Carcopino, X. Significance of HPV 16 and 18 viral load quantitation in women referred for colposcopy / X Carcopino, M. Henry // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84, № 2. – P. 306-313.
240. Cervical Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women / L.Y. Hwang, Y. Ma, S.C. Shiboski [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 206, № 4. – P. 504-511.
241. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ / D.V. Ostojić, D. Vrdoljak-Mozetic, S. Stemberger-Papić [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. 219-224.
242. Cervical intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence and recurrence in adolescents / G. Vetrano, G. Lombardi, G. Di Leone [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 189-192.
243. Chase, D.M. Recombination of Human papillomavirus - 16 and host methylation and chromosomal integration as biomarkers of carcinogenic progression / D.M. Chase, K.S. Tewari // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 82, № 2. – P. 311-320.
244. CIN: multicentric study of therapeutic strategies / E. Di Roma, E. Parlavecchio, G. Vettraino, R. Corosu // *Minerva Ginecol.* – 2001. – Vol. 53. – P. 379-382.
245. Clinical role of p16 inc4a expression in liquid-based cervical cytology: correlation with HPV testing and histological diagnosis / M. Benevolo, A. Vocaturo, M. Mottolese [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 129. – P. 606-612.
246. Comparison of the clinical performance of an HPV mRNA test and an HPV DNA test in triage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) /



- M. Waldstrom, D. Ornskov // *Cytopathology*. – 2011. – Sep. 20.
247. *Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases* / F.X. Bosch [et al.] // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, Suppl. 5. – P. F1-202.
248. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women / R.L. Winer, J.P. Hughes, Q. Feng [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 354. – P. 2645-2654.
249. Coquillard, G. Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA / G. Coquillard, B. Palao, B.K. Patterson // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 120, № 1. – P. 89-93.
250. Correlation between physical status of human papilloma virus and cervical carcinogenesis / K. Li, X. Jin [et al.] // *J. Huazhong. Univ. Sci Technolog. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 97-102.
251. Covariates of high-risk human papillomavirus (HPV) infections are distinct for incident CIN1, CIN2 and CIN3 as disclosed by competing-risks regression models / M. Branca, K. Syrjänen, I. Shabalova [et al.] // *Eur. J. Gynaecol Oncol.* – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 5-14.
252. Diagnostic implications of L1, p16, and Ki-67 proteins and HPV DNA in low-grade cervical intraepithelial neoplasia / L.B. Gatta, A Berenzi [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2011. – Vol. 30, № 6. – P. 597-604.
253. Duncan, L. Evaluation of p16 (INK4a) as a diagnostic tool in the triage of Pap smears demonstrating atypical squamous cells of undetermined significance / L. Duncan, S. Jacob, E. Hubbard // *Cancer*. – 2008. – Vol. 114, № 1. – P. 1-14.
254. E-cadherin expression is silenced by DNA hypermethylation in human breast and prostate carcinomas / J.R. Graff [et al.] // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55. – P. 5195-5199.
255. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04 - adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA) : final analysis of a double-blind, randomised study in young women / J. Paavonen, P. Naud, J. Salmeron [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374.

- P. 301-314.
256. 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 [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 249-257.
  257. Endoscopic applications of optical coherence tomography / F.I. Feldchtein [et al.] // *Optics Express.* – 1998. – Vol. 3, № 6. – P. 257-269.
  258. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the costeffectiveness of screening / J.A. Land, J.E.M. Van Bergen, S.A. Morre, M.J. Postma // *Human Reproduction Update.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 189-204.
  259. Estrogen and progesterone receptor expression in HPV-positive and HPV-negative cervical carcinomas / A. Kwasniewska, K. Postawski [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 153-160.
  260. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions / J. Monsonego, H. Magdelenat, F. Catalan, Y. Coscas, L. Zerat, X. Sastre // *Int. J. Cancer.* – 1991. – Vol. 48, № 4. – P. 533-539.
  261. European CINtec Cytology Study Group.//p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study / D. Schmidt, C. Bergeron [et al.] // *Cancer Cytopathol.* – 2011. – Vol. 119, № 3. – P. 158-166.
  262. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection / S.E. Olsson, S.K. Kjaer, K. Sigurdsson [et al.] // *Hum. Vaccin.* – 2009. – Vol. 5, № 10. – P. 696-704.
  263. Fairley, C.K. What can surveillance of genital warts tell us? / C.K. Fairley, B. Donovan // *Sexual health.* – 2010. – Vol. 7, № 3. – P. 325-327.
  264. Fischer, G. Topical immunosuppressants genital lichen sclerosus and the risk of squamous cell carcinoma a case report / G. Fischer, J. Bradford // *J. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 57, № 4. – P. 329-331.
  265. Follow-up findings for women with human papillomavirus-positive and atypical

- squamous cells of undetermined significance screening test results in a large womens hospital practice / H. Armah, R.M. Austin, D. Dabbs, C. Zhao // Arch. Patrol. Lab. Med. – 2009. – Vol. 133, № 9. – P. 1426-1430.
266. Frederiksen, M.E. What women want. Women's preferences for the management of low-grade abnormal cervical screening tests: a systematic review / M.E. Frederiksen, E. Lynge, M. Rebolj // BJOG. – 2012. – Vol. 119, № 1. – P. 7-19.
267. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older / C.J. Meijer, J. Berkhof [et al.] // Int. J. Cancer. – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 516-520.
268. Handbook of Optical Coherence Tomography/ ed. by B.E. Bouma, G.J. Tearney. – New York, Basel : Marcel Dekker, Inc., 2002. – 741 p.
269. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer / G. Ronco, A. Biggeri, M. Confortini [et al.] // Epidemiol. Prev. – 2012. – Vol. 36, Suppl. 3-4. – e1-72.
270. High-risk human papillomavirus DNA detection kit (cervista HPV HR) should be highly validated clinically in cervical cancer screening programs / J. Zhao, X.G. Zhang [et al.] // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 149-151.
271. HPV and disease prevention : ICO/WHO Monograph // Vaccine. – 2012. –Vol. 30, Suppl. 5. – P. F55.
272. HPV E6/E7 mRNA testing is more specific than cytology in post-colposcopy follow-up of women with negative cervical biopsy / S.W. Sørbye, M. Arbyn [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 10. – e26022.
273. Human papillomavirus detection by PCR assay in a large series of high-grade squamous intraepithelial lesions with cytohistological correlation and follow-up. / E. Lerma Puertas, C. Otal Salaverri [et al.] // Acta Cytol. – 2011. – Vol. 55, № 5. – P. 426-432.
274. Human papillomavirus genotyping and e6/e7 mRNA expression in greek women with intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vagina and vulva / E. Tsimplaki, E. Argyri [et al.] // J. Oncol. – 2012. – Vol. 893. – P. 275.

275. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression / L.A. Denny, S. Franceschi, S. Sanjose [et al.] // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, Suppl. 5. – F. 168-174.
276. Human papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Russia. The Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia : ICO/ WHO Monograph / S.I. Rogovskaya [et al.] // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 315, Suppl. 7. – P. 46-58.
277. Immunohistochemical assessment of p16, COX-2 and EGFR in HPV-positive cervical squamous intraepithelial lesions / R. Balan, N. Simion [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 1187-1194.
278. Immunocytochemical colocalization of p16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma: Pilot Studies / M. Singh, D. Mockler [et al.] // *Cancer Cytopathol.* – 2011. – Aug. 25.
279. Impact of Gardasi in women who have undergone definitive therapy / E.A. Joura, S.M. Garland, J. Paavonen [et al.] // *European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN 2010) : 9th International Multidisciplinary Congress (Monte Carlo, 2010)*. — abstract no. SS 43.
280. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies / X. Castellsagué, K.S. Louie, S. de Sanjose [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2011. – Vol. 20, № 7. – P. 1379-1390.
281. International Union of Pharmacology. LXPV. Estrogen receptors / K. Dahlman-Wright, V. Cavailles, S.A. Fuqua [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 773-781.
282. Intracellular human papillomavirus E6, E7 mRNA quantification predicts CIN 2+ in cervical biopsies better than Papanicolaou screening for women regardless of age / D. Pierry, G. Weiss, B. Lack [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 136, № 8. – P. 956-960.

283. Jackson, J.A. Utility of p16, Ki-67, and HPV Test in Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Atrophy in Women Older Than 50 Years With 3- to 7-Year Follow-up / J.A. Jackson, U. Kapur, C. Ersahin // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2011. – Nov. 21.
284. Johson, S.J. How predictive is a cervical smear suggesting invasive squamous cell carcinoma / S.J. Johson, V. Wadehra // *Cytopathology.* – 2007. – Vol. 12. – P. 144-150.
285. Kasum, M. Pregnancy outcome after conization / M. Kasum, I. Kuvacic // *Jugosl. Ginekol. Perinatol.* – 1991. – Vol. 31, № 1-2. – P. 31-34.
286. Ki-67 expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix / M. Panjkovic [et al.] // *Arch. Oncol.* – 2006. – Vol. 14, № 1-2. – P. 23-25.
287. Kim, J.J. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, the Netherlands, France and Italy / J.J. Kim, T.C. Wright, S.J. Goldie // *Journal of the National Cancer Institute.* – 2005. – Vol. 97, № 12. – P. 888-895.
288. Kuramoto, H. Screening for cancer of the cervix with simultaneous papsmear and colposcopy. The efficacy of pap smear and colposcopy / H. Kuramoto, N. Sugimoto, M. Iida // *Eur. J Gynaecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 32, № 1. – P. 73-76.
289. Lakshmi, S. p16ink4a Is a Surrogate Marker for High-Risk and Malignant Cervical Lesions in the Presence of Human Papillomavirus / S. Lakshmi, P. Rema, T. Somanathan // *Pathobiology.* – 2009. – Vol. 76. – P. 141-148.
290. Leysens, A. Pelvic inflammatory disease / A. Leysens, F.M. Vanhoenacker, C. Libeer // *JBR-BTR.* – 2011. – Vol. 94, № 3. – P. 128-129.
291. Liquid-based cytology – new possibilities in the diagnosis of cervical lesions / D. Juric, V. Mahovlić, S. Rajhvajn [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. 19-24.
292. 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, T. Iftner // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102, № 19. – P. 1478-1488.
293. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in

- cervical cancer screening: joint European cohort study / J. Dillner [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 337. – a1754.
294. Loss of estrogen receptor 1 enhances cervical cancer invasion / Y. Zhai, G.T. Bommer [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 177, № 2. – P. 884-895.
295. Luesley, D. Value of normal colposcopy after an abnormal cervical smear report / D. Luesley, G. Downey // *J. Low. Genit. Tract. Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 33-37.
296. Lurie, S. Uterine cervical non-gonococcal and non-chlamydial bacterial flora and its antibiotic sensitivity in women with pelvic inflammatory disease: did it vary over 20 years? / S. Lurie, H. Asaala, O.S. Harari // *Isr. Med. Ass. J.* – 2010. – Vol. 12, № 12. – P. 747-750.
297. McCormack, P.L. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®) A Review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women / P.L. McCormack, E.A. Joura // *Drugs*. – 2010. – Vol. 70, № 18. – P. 2499-2474.
298. Moscicki, A.B. HPV infections in adolescents / A.B. Moscicki // *Disease Markers*. – 2007. – Vol. 73. – P. 229-234.
299. Moyer, V.A. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / V.A. Moyer // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156, № 12. – P. 880-891.
300. Multiple evolutionaru mechanisms drive papillomavirus diversification / M. Gottsching, A. Stamatakis [et al.] // *Mol. Biology and Evolution*. – 2007. – Vol. 24. – P. 1242-1258.
301. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / M.R. McCredie, K.J. Sharples, C. Paul, J. Baranyai, G. Medley, R.W. Jones [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 425-434.
302. Oestrogen and Progesterone Receptor Expression in Patients with Adenocarcinoma of the Uterine Cervix and Correlation with Various Clinicopathological Parameters / K. Bodner, P. Laubichler, O. Kimberger [et al.]

- // *Anticancer Res.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 1341-1345.
303. Optical Coherence Tomography: a pilot study of new imaging technique for noninvasive examination of cervical tissue / A. F. Zuluaga [et. al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193, №1. – P. 83-87.
304. Optical coherence tomography in diagnosis of cervical cancer / I.A. Kuznetzova [et. al.] // *Coherence Domain Optical Methods in Biomedical Science and Clinical Applications III. SPIE*, 2000. – P. 440-447.
305. Otis, L. Optical Coherence Tomography of periodontal tissues / L. Otis // *Lasers in Surgery and Medicine.* – 2005. – Vol. 19. – P. 72.
306. Раавонен, J. Внедрение ВПЧ вакцин: большие надежды, но с открытыми вопросами / J. Раавонен // *Информационный бюллетень о папилломавирусе человека.* – 2008. – № 5. – С. 34.
307. P16 as a diagnostic marker of cervical neoplasia: a tissue microarray study of 796 archival specimens / I. Lesnikova, M. Lidang [et al.] // *Diagnostic Pathology.* – 2009. – Vol. 4. – P. 22.
308. P16<sup>INK4a</sup> immunostaining in cytological and histological specimens from uterine cervix: a systematic review and meta-analysis / I. Tsoumpou, M. Arbin, V. Kyrgiou [et al.] // *Cancer Treat. Rew.* – 2009. – Vol. 35. – P. 210-220.
309. P16<sup>INK4a</sup> 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 Cytopathology.* – 2010. – Vol. 118, № 3. – P. 146-156.
310. Patel, S.V. Association between pelvic inflammatory disease and abortions / S.V. Patel, R.K. Baxi, P.V. Kotecha // *Indian J. Sex. Transm. Dis.* – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 127-128.
311. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: A literature review and meta-analysis / A.F. Rositch, J. Koshiol, M.G. Hudgens [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 133, № 6. – P. 1271-1285.
312. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and

- older: a subanalysis of the ATHENA study / P.E. Castle, M.H. Stoler [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 9. – P. 880-890.
313. Peto, J. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer / J. Peto, M. Plummer, S. Franceschi // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 130, № 11. – P. 2638-2644.
314. Pharmacokinetics and selectivity of porphyrin synthesis after topical application of hexaminolevulinate in patients with cervical intraepithelial neoplasia / P. Hillemanns, X. Wang, H. Hertel [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, № 3. – P. 300-306.
315. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth / F. Bruinsma, J. Lumley, J. Tan, M. Quinn // *BJOG.* – 2007. – Vol. 114, № 1. – P. 70-80.
316. Predictive testing of early cervical pre-cancer by detecting human papillomavirus E6/E7 mrna in cervical cytologies up to high-grade squamous intraepithelial lesions: Diagnostic and prognostic implications / Alinda D. Varnai [et al.] // *Oncology Reports February.* – 2008. – Vol. 19. – Num. 2.
317. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study / S. Albrechtsen [et al.] // *BMJ.* – 2008. – Vol. 337. – a1343.
318. Primary human cervical carcinoma cells require human papillomavirus E6 and E7 expression for ongoing proliferation / T.G. Magaldi, L.L. Almstead [et al.] // *Virology.* – 2012. – Vol. 422, № 1. – P. 114-124.
319. Prognostic implication of high risk human papillomavirus E6 and E7 mRNA in patients with intraepithelial lesions of the cervix in relationship to age / A. Frega, L. Lorenzon [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 461-470.
320. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia / B. Donovan, N. Franklin, R. Guy [et al.] // *Lancet Infectious Diseases.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 39-44.
321. Rebolj, M. Restriction of human papillomavirus DNA testing in primary cervical screening to women above age 30: systematic review./ M. Rebolj, S.H. Njor, E.



- Lynge // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2012. – P. 21, № 1. – P. 73-81.
322. Reproducibility of endocervical curettage diagnoses *Obstet / C.M. Zahn [et al.] // And. Gynecol.* – 2011. – № 118. – P. 240-248.
323. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance : ASCUS–LSIL Triage Study (ALTS) Group // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 188, № 6. – P. 1383-1392.
324. Samarawardana, P. Dual stain immunohistochemical localization of p16INK4A and ki-67: a synergistic approach to identify clinically significant cervical mucosal lesions / P. Samarawardana, M. Singh, K.R. Shroyer // *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol.* – 2011. – Vol. 19, № 6. – P. 514-518.
325. Saslov, D. American cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer / D. Saslov, C. Rinowicz, D. Solomon // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Vol. 52. – P. 342-362.
326. Szarewski, A. HPV vaccine: Cervarix / A. Szarewski // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 477-487.
327. Taylor, B.D. Management of Chlamydia trachomatis genital tract infection: screening and treatment challenges / B.D Taylor, C.L. Haggerty // *Infect. Drug. Res.* – 2011. – Vol. 4. – P. 19-29.
328. The association of pre – conization high – risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization / J.Y. Park, K.H. Lee, S.M. Dong [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108,
329. The Interaction between Human Papillomavirus Type 16 and FADD Is Mediated by a Novel E6 Binding Domain / S.S. Tungteakkhun [et al.] // *J Virol.* – 2008. – Vol. 82, № 19. – P. 9600-9614.
330. The sensitivity and specificity of p16INK4a cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL Pap cytology results / K.J. Denton [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology.* – 2010. – Vol. 134, № 1. – P. 12-21.

331. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology / K.U. Petry, D. Schmidt [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 121, № 3. – P. 505-509.
332. Type-dependent E6/E7 mRNA expression of single and multiple high-risk human papillomavirus infections in cervical neoplasia / E. Andersson, C. Kärberg [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2012. – Feb 10.
333. Type-specific human papillomavirus E6/E7 mRNA detection by real-time PCR improves identification of cervical neoplasia. / E. Andersson, C. Kärberg [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol.49, № 11. – P. 3794-3799.
334. Volante, R. Quality of colposcopy and treatment: data from the national survey of Italian organized cervical screening programmes / R. Volante, P. Giubilato, G. Ronco // *Epidemiol. Prev.* – 2008. – Vol. 32. – P. 69-76.
335. World Health Organization (WHO). Sexually transmitted infections [Electronic resources] // *Информационный бюллетень.* – 2011. – № 110. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>
336. Workowski, K.A. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines / K.A. Workowski, S. Berman // *MMWR Recomm Rep.* – 2010. – Vol.17, № 59. – P. 1-110.
337. World prevalence and genotype distribution of cervical human papilloma virus DNA in women with normal cytology: a meta – analysis / S. de Sanjose, M. Diaz [et al.] // *Lancet Infectious Diseases.* – 2007. – Vol. 7. – P. 453-459.
338. zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application / H. zur Hausen // *Nature Rev. Cancer.* – 2002. – Vol. 2. – P. 342-350.