

На правах рукописи

Линаск Лариса Ивановна

**Диагностика и лечение болезней шейки матки
при персистенции папилломавирусной инфекции**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Григорьева Елена Евгеньевна

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Прилепская Вера Николаевна

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» сентября 2014 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научной библиотека) Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Лебедева Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Рост заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), в последние годы привлекает особое внимание в связи со значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом данного возбудителя (Роговская С.И., 2011). Заболевания шейки матки у молодых нерожавших женщин связаны с биологической незрелостью эпителия шейки матки, небольшим промежутком времени от менархе до начала половой жизни, высокой распространенностью сексуально-трансмиссивных инфекций (Рудакова Е.Б., 2011; Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2012; Прилепская В.Н. и соавт., 2013; Moscicki A.B., 2008; Trottier H., 2008). По современным представлениям, длительная персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) рассматривается как этиологический фактор дисплазии шейки матки, с высоким риском последующей злокачественной трансформации поражений, что подтверждено работами отечественных и зарубежных исследователей (Прилепская В.Н. и соавт., 2010; Юсупова О.Н., 2011; Branca M., 2012; Cohen D., 2012; Peto J., 2012). По результатам отечественных исследований, среднее время элиминации ВПЧ в возрасте 18-25 лет составляет от 1,5 до 2 лет у каждой второй пациентки (Роговская С.И. и соавт., 2008). Актуализация проблемы объясняется не только отсутствием организованного цитологического скрининга на рак шейки матки (РШМ) в России, в связи с чем вызван рост заболеваемости, но и существенным его «омоложением»: каждый пятый рак диагностируется в возрастной группе от 15 до 39 лет, а 42,4% выявленных CIN II - CIN III приходится на возраст до 35 лет (Клинышкова Т.В. и соавт., 2013).

Согласно критериям ВОЗ, CDC и Европейским рекомендациям, для лечения как клинических проявлений ВПЧ - инфекции, так и ассоциированных с ней заболеваний (в первую очередь CIN II- III), применяют деструктивные методы. До настоящего времени не существует единого мнения по тактике ведения CIN I ввиду регресса данного заболевания и частых осложнений хирургического воздействия (Роговская С.И., 2013, Клинышкова Т.В. и соавт., 2013).

Спорным остается вопрос о целесообразности назначения иммуномодулирующих препаратов (Борзенко Е.В., 2009; Товстановская В.А. и соавт., 2013). Имеется достаточное число исследований по изучению эффективности иммунотерапии при ПВИ, но, зачастую, подбор ее проводится эмпирически, без учета иммунологического статуса организма. В связи с этим представляет интерес комплексное изучение состояния иммунитета, в частности, определение лимфоидных клеток, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов, концентрации иммуноглобулинов в периферической крови в условиях развития инфекционного процесса.

Несмотря на достаточное количество исследований, обосновывающих рациональность различных деструктивных воздействий на шейку матки при персистенции ВПЧ более 2-х лет, вопросы снижения рецидивов за счет иммуномодулирующей терапии в комплексе с деструктивным лечением остаются во многом открытыми (Прилепская В.Н. и соавт., 2009; Овсянкина Н.Л., 2011).

В связи с этим исследование, направленное на определение рациональных методов диагностики и обоснование дифференцированного подхода к лечению заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, у молодых нерожавших женщин является актуальным.

Цель исследования: улучшить результаты лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, у молодых нерожавших женщин.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека, а также кольпоскопические, цитологические и гистологические особенности заболеваний шейки матки, ассоциированных с данной инфекцией, у молодых нерожавших женщин.

2. Оценить состояние биоценоза влагалища при папилломавирусной инфекции у молодых нерожавших женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки.

3. Определить прогностическую значимость онкомаркеров E7, p16ink4a, Ki 67, вирусной нагрузки для выделения группы риска по развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии у молодых нерожавших женщин.

4. Исследовать наиболее значимые показатели состояния иммунитета (функционально-метаболическую активность фагоцитов по НСТ-тесту, фагоцитарный индекс, популяцию лимфоцитов, концентрацию иммуноглобулинов) у молодых нерожавших женщин с заболеваниями шейки матки в зависимости от наличия или отсутствия вируса папилломы человека и на фоне иммуномодулирующей терапии.

5. Оценить клиническую эффективность разработанного комплексного метода лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекции, у молодых нерожавших женщин.

Научная новизна исследования

Расширены представления о роли ВПЧ в генезе заболеваний шейки матки при проведении полного клинического исследования с изучением онкомаркеров E7, p16ink4a, Ki 67, вирусной нагрузки у молодых нерожавших женщин.

Выявлены изменения наиболее значимых показателей состояния иммунитета при доброкачественных заболеваниях шейки матки и персистенции ВПЧ. Применение иммуномодулирующей терапии способствует нормализации

функционально-метаболической активности фагоцитов (с использованием НСТ–теста), фагоцитарного индекса до нормальных величин, повышению индекса стимуляции (НСТ ст./ НСТ сп.), процентного и абсолютного содержания популяций лимфоцитов CD16+, CD56+, CD20+, иммуноглобулина А.

Научно обоснован деструктивный подход к лечению доброкачественных заболеваний шейки матки при персистенции ВПЧ и его отсутствию.

Практическая значимость работы

Показана значимость как социально-биологических факторов риска, так и клинического, молекулярно-биологического, кольпоскопического, цитологического, гистологического анализа для выделения группы риска с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с ПВИ у молодых нерожавших женщин.

На основании выявления ВПЧ (его типа), определения вирусной нагрузки, маркеров пролиферации p16ink4a или онкобелка E7 можно составить прогноз развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии у молодых нерожавших женщин и определить тактику ведения больных.

Разработаны и апробированы алгоритмы диагностики и лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с ПВИ, у молодых нерожавших женщин.

Установлено повышение клинической эффективности на основании разработанного алгоритма диагностики и дифференцированного подхода (деструкция или консервативная тактика) к лечению заболеваний шейки матки, ассоциированных с ПВИ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В группу риска по развитию доброкачественных заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, входят молодые нерожавшие женщины с полигамностью половых отношений, с промежутком времени от менархе до начала половой жизни до 2-х лет, в анамнезе которых имеется указание на воспалительные заболевания половых органов (вагиниты, эндометриты).

2. С целью диагностики предраковых заболеваний шейки матки у молодых нерожавших женщин в комплексное обследование необходимо включать наряду с традиционными исследованиями (кольпоскопическое, цитологическое, бактериоскопическое, гистологическое исследования, ПЦР - диагностика) определение вирусной нагрузки, в случае высокой вирусной нагрузки – определение биомаркеров (p16ink4a, E7).

3. Иммунологическое исследование с определением параметров иммунной системы (НСТ-теста, фагоцитарного индекса, популяций лимфоцитов CD16+, CD56+, CD20+, концентрации иммуноглобулина А)

необходимо для обоснования иммуномодулирующей терапии, которая позволяет ускорить элиминацию вируса и улучшить результат лечения.

4. Дифференцированный подход, основанный на результатах комплексной оценки состояния шейки матки у нерожавших женщин с папилломавирусной инфекцией, позволяет повысить клиническую эффективность проводимой терапии, четко обосновать показания и целесообразность деструктивного метода лечения и иммуномодулирующей терапии.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на объединённом заседании проблемной комиссии «Здоровье матери, женщины и ребенка» и сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 1, кафедры акушерства и гинекологии № 2, кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, кафедры педиатрии № 2, Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, 2013), на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы репродуктивного здоровья женщины» (Белокуриха, 2008), IV съезде акушеров-гинекологов России («Мать и Дитя», Москва, 30 сентября - 2 октября 2008г), краевой научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье женщин» (Барнаул, 2010), Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы» (Москва, 2011).

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах выполнения работы, в самостоятельном сборе фактического материала, проведении клинических обследований, лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработке и анализе данных, их систематизации и интерпретации, подготовке публикаций и докладов основных результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи - в научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены и используются в практической работе лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), женских консультаций города Барнаула. По материалам диссертации читаются лекции, проводятся практические занятия со студентами и клиническими ординаторами на кафедрах акушерства и гинекологии лечебного, педиатрического факультетов, кафедре педиатрии № 2 ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 132 отечественных и 112 зарубежных источников. Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами, 1 рисунком и 26 снимками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты клинических наблюдений, лабораторно-инструментальных исследований и лечения 281 пациентки с доброкачественными заболеваниями шейки матки. В зависимости от наличия или отсутствия инфицирования ВПЧ, пациентки были распределены на две клинические группы: I группа - 141 пациентка с доброкачественными заболеваниями шейки матки и ВПЧ, II группа - 140 пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки без ВПЧ. Группу контроля составили 33 молодые нерожавшие женщины, не имеющие в настоящее время патологических изменений экзоцервикса.

Критерии включения пациенток в группы исследования: возраст от 18 до 25 лет, наличие доброкачественных заболеваний шейки матки (N72 - воспалительные болезни шейки матки, N88.0 - лейкоплакия шейки матки, N88.8 – другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки), вне беременности. Критерии исключения пациенток из групп исследования: ранее леченные доброкачественные заболевания шейки матки (лейкоплакия, цервициты), использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК), прием лекарственных препаратов (иммуномодуляторов системного и местного действия), которые могут повлиять на течение основного заболевания. Критерии включения пациенток в контрольную группу: отсутствие патологических изменений экзоцервикса.

Методы исследования

Клинико-анамнестический метод: особенности преморбидного фона, сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания, перенесенные детские инфекции. Изучение специфических функций женского организма: менструальной (возраст менархе, особенности менструального цикла и его нарушения), половой и репродуктивной (число беременностей, их исход), полового поведения, инфекций, передаваемых половым путем.

Гинекологический статус определяли на основании осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануального влагалищного исследования.

Микробиологические исследования: бактериоскопическое исследование мазков содержимого влагалища и цервикального канала, которое окрашивали по Граму. Оценку общемикробной обсемененности вагинального и цервикального отделяемого проводили по 4 - балльной системе по числу микробных клеток. Молекулярно-биологическое исследование соскоба цервикального канала на ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33), низкого онкогенного риска (6, 11 типов) выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определяли количественную вирусную нагрузку ДНК ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в клиническом материале. Обнаружение ДНК *Chlamydia trachomatis* в клиническом материале проводили методом (ПЦР). *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* выявляли культуральным методом с определением диагностически значимого количества $\geq 10^4$ КОЕ/мл (набор *Mycoplasma* IST2 «BioMérieux», Франция).

Кольпоскопический метод исследования: кольпоскопию проводили с помощью кольпоскопа «Олимпус – 500» (Япония), обеспечивающего 30-кратное увеличение. Расширенную кольпоскопию проводили по общепринятой методике с использованием эпителиальных тестов пробы с 3% уксусной кислотой и пробы с раствором Люголя.

Цитологическое исследование мазков проводили по методике Паппенгейма. Для приготовления цитологических препаратов использовали жидкостную цитологию. Микроскопию проводили на световом микроскопе NIKON Eclipse E400 с видеокамерой JVC ТК- C1380E с выводом на экран монитора компьютера.

Для гистологического исследования биоптатов шейки матки, приготовленные срезы окрашивали гематоксилин-эозином, выполняли в патологоанатомическом отделении ГКБУЗ «Городская больница №11, г. Барнаул».

Выявление онкобелка E7 вируса папилломы человека 16 и 18 типов проводили с помощью набора «E7-ВПЧ 16/18-диагност» методом иммуноферментного анализа.

Иммуноцитохимическое исследование: определяли онкомаркеры p16ink4a и Ki67 с использованием набора «CINtec cytology Kit» (MTM Laboratories, Германия).

Иммунологическое исследование крови включало определение общего числа лейкоцитов, лимфоцитов и их популяций. Иммунофенотипирование популяций лимфоцитов периферической крови осуществляли путем измерения на

цитофлюориметре фирмы EPICS XL COULTER. Определяли содержание лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+ CD20+, рассчитывали соотношение CD4+/CD8+ иммунорегуляторный индекс (ИРТ). Содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) исследовали иммуноферментным методом. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали с помощью частиц латекса размером 1,45 мкм. Цитотоксическая функция нейтрофилов была оценена в тесте восстановления красителя нитросинего тетразоля (НСТ-тест). Для оценки резервной бактерицидности нейтрофилов (стимулированный НСТ/спонтанный НСТ) применяли индуцированный НСТ - тест с добавлением пирогенала.

Статистический анализ данных был осуществлен с использованием пакета Statistica 6.1. Проверку соответствия распределения эмпирических данных нормальному распределению для переменных, выраженных в интервальной шкале или шкале отношений, осуществляли с использованием *теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка*. Для представления данных, распределенных по нормальному закону, были использованы следующие показатели: среднее значение, ошибка среднего значения, стандартное отклонение. Рассчитывали 95% доверительные интервалы анализируемых показателей ($M \pm m$), где M - средняя арифметическая показателя, $a \pm m$ - ошибка средней. Сравнительный анализ независимых групп больных проводили с использованием *t-критерия Стьюдента* для количественных признаков с нормальным распределением. В случае, когда распределение признака не соответствовало закону нормального распределения, сравнительный анализ проводили с помощью *критерия Манна-Уитни* для двух независимых групп и с помощью *критерия Краскела-Уоллиса* для нескольких независимых групп. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Категориальные переменные были представлены в виде относительных частот или четырехпольных таблиц. Различие между группами по изучаемым показателям выявляли с помощью *z-критерия* нормального распределения в случае, когда выборки были достаточно большими и ожидаемые частоты оказывались больше 5, а переменные были представлены в виде относительных частот (%). Когда данные были представлены в виде четырехпольных таблиц, применяли критерий χ^2 *хи-квадрат*, либо *хи-квадрат* с поправкой Йетса. Если же ожидаемые частоты в четырехпольных таблицах оказывались менее 5, то для оценки достоверности различия использовали *точный критерий Фишера*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период 2008–2011 гг. нами обследована 281 пациентка с доброкачественными заболеваниями шейки матки и 33 пациентки группы контроля. Средний возраст обследованных женщин составил 20 лет, в I группе - $20,73 \pm 2,71$ лет, во II группе - $20,83 \pm 2,24$ лет, в группе контроля - $20,5 \pm 2,36$, без статистически значимых различий по группам ($p > 0,05$).

Жалобы на патологические выделения из половых путей предъявляли 55,09% пациенток. Выделения носили различный характер: слизисто-гнойные, водянистые или обильные бели молочного характера с неприятным запахом. Жжение, зуд и/или дискомфорт в области вульвы отмечали 27,70% пациенток. Болевые ощущения в нижних отделах живота ноющего характера, усиливающиеся перед менструацией, беспокоили 11,15% пациенток.

Возраст менархе в исследуемых группах и группе контроля составил $12,94 \pm 1,5$, $12,63 \pm 1,38$ и $12,55 \pm 1,37$ лет соответственно, без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Средняя продолжительность менструального цикла и длительность менструального кровотечения в группах сравнения не имели статистических различий. Аборты в анамнезе были у 22 (15,60%) пациенток с ВПЧ и у 24 (17,14%) пациенток без ВПЧ, в контрольной группе аборт не было ($p > 0,05$). Роды в анамнезе отсутствовали.

Возраст начала половой жизни составил $16,04 \pm 1,37$, $16,06 \pm 1,44$, $16,3 \pm 1,4$ лет соответственно, без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Установлено, что 64,60% пациенток в группе с ВПЧ имели более трех половых партнеров, что в 1,5 раза чаще по сравнению с теми у кого ВПЧ отсутствовал (29,97%). На одну пациентку в группе инфицированных ВПЧ приходилось $2,99 \pm 1,5$ партнера, в группе сравнения - $2,06 \pm 1,3$ партнера, в группе контроля этот показатель составил $1,36 \pm 1,5$ ($p < 0,05$).

При определении временного промежутка от менархе до начала половой жизни установлено, что период до 2-х лет выявлен у 24,82% пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки и ВПЧ, и лишь у 14,28% неинфицированных пациенток; в контрольной группе данный показатель не превысил 12,12% ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$).

Анализ распространенности гинекологических заболеваний показал, что самая высокая частота воспалительных заболеваний нижних отделов гениталий отмечена у молодых нерожавших женщин с ВПЧ (74,46%), в группе пациенток без ВПЧ этот показатель был достоверно ниже (59,28%); в группе контроля - 39,39% ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$). Эндометриты имели место в анамнезе у 9,92% пациенток с ВПЧ, а при отсутствии ВПЧ они отмечались лишь у 2,55% больных ($p < 0,05$); в группе контроля эндометриты в анамнезе отсутствовали. Расстройства менструации, представленные олигоменореей, дисменореей или гиперполименореей, одинаково часто имели место у женщин основных групп вне

зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ (53,90% и 51,42% соответственно), в группе контроля этот показатель не превысил 36,36% ($p_{1,3} < 0,05$).

В ходе изучения анамнеза пациенток обеих групп отмечен высокий инфекционный индекс, с преобладанием вирусных инфекций. Так ветряная оспа выявлена у 68,08 - 70,71% пациенток, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у 24,11 – 22,14% без достоверной разницы по группам; коревую краснуху в анамнезе перенесли 20,56% пациенток в группе с ВПЧ и 13,57% в группе без ВПЧ ($p < 0,4$).

Частота выявления экстрагенитальных заболеваний у пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ и в контрольной группе была идентичной, достоверных различий нами не выявлено ($p > 0,05$). В группе больных с ВПЧ число пациенток с заболеваниями органов пищеварения оказалось в 1,5 раза больше, чем в группе больных без ВПЧ: 40,42% против 29,28% без достоверных различий, в группе контроля - 30,30% ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$).

При исследовании состояния биоценоза влагалища нормоценоз отмечался лишь у 17,73% пациенток с ВПЧ и у 32,14% пациенток без ВПЧ ($p < 0,05$). Лабораторные признаки воспалительного процесса влагалища и шейки матки отмечены у 82,26% пациенток с ВПЧ и у 67,85% без ВПЧ ($p < 0,05$). *Candida albicans* выявлена достоверно чаще в группе пациенток с ВПЧ (29,07%), чем в группе пациенток без ВПЧ (17,14%) ($p < 0,05$). Бактериальный вагиноз выявляли с одинаковой частотой в обеих группах (14,89% и 13,57% соответственно) ($p > 0,05$). Полученные нами данные находятся в прямом соответствии с результатами С.И.Роговской и В.Н.Прилепской (2008), показавших, что в 71,03% случаев при ВПЧ имеет место микст-инфекция, при этом наиболее часто ВПЧ сочетается с вульвовагинальным кандидозом (32,12%). Частота встречаемости онкогенных типов 16,18, 31,33 составила 80,14%, неонкогенных типов 6,11 - 17,73%. Достоверно чаще ВПЧ сочетался: с *Ureaplasma urealyticum* - у 39,0% пациенток, в группе пациенток без ВПЧ - у 22,85% ($p < 0,01$); с *Mycoplasma genitalium* – у 17,73% и 7,14% соответственно ($p < 0,05$). *Chlamydia trachomatis* – у 15,60% и 4,28% пациенток соответственно ($p < 0,05$). Herpes simplex virus 1,2 типа достоверно чаще был определен в группе с ВПЧ и выявлен у 18 (12,76%) пациенток.

С прогностической целью - элиминации ВПЧ или прогрессирования до неоплазии нами исследована вирусная нагрузка. Вирусная нагрузка в клинически значимой концентрации определена у 57,45% пациенток. Клинически малозначимые концентрации с результатом $Ig < 3$ выявлены у 23,40% пациенток, у 19,14% пациенток результат исследования был ниже линейного диапазона измерения данной тест - системы.

Таблица 1

Результаты кольпоскопического исследования у молодых нерожавших женщин
с доброкачественными заболеваниями шейки матки
с ВПЧ и без ВПЧ

Кольпоскопический признак	I группа ВПЧ+ (n=141)		II группа ВПЧ- (n=140)		Контрольная группа (n=33)		P1,2
	Кол-во, абс. числа	% к итогу	Кол-во, абс. числа	% к итогу	Кол-во, абс. числа	% к итогу	
Нормальная к/с картина							
Нормальная зона трансформации:	46	32,62	82	58,57*	-		0,0001
Эктопия цилиндрического эпителия	19	13,47*	33	23,57*	-		0,0001
Многослойный плоский эпителий	-	-	-	-	33	100,0	-
Метапластический эпителий	27	19,14*	49	35,0	-	-	0,0001
Аномальная к/с картина							
Аномальный эпителий в зоне трансформации	95	67,37*	58	41,42	-	-	0,004
Степень I (слабовыраженные поражения)							
Тонкий ацетобелый эпителий (неровные границы)	23	16,31*	15	10,71	-	-	0,004
Нежная мозаика	16	11,34*	10	7,36	-	-	0,004
Степень II (выраженные изменения)							
Плотный ацетобелый эпителий	22	15,60*	13	9,28	-	-	0,0001
Грубая мозаика	9	6,38*	5	3,57	-	-	0,004
Неспецифические изменения							
Лейкоплакия	11	7,80*	6	4,28	-	-	0,004
Йод-негативная зона	14	9,92	9	6,42			0,004
Разное							
Воспаление (Цервицит)	111	79,28*	67	47,85	-	-	-
Врожденная зона трансформации	8	5,67*	5	3,57			0,004
Экзофитная кондилома	24	17,02*	-	-	-	-	-

Примечание: * - разница между показателями в сравниваемых группах статистически значима (p<0,05)

При кольпоскопическом исследовании аномальные кольпоскопические картины выявлены у 67,37% пациенток с ВПЧ и у 41,42% пациенток в группе без ВПЧ ($p<0,004$). При этом у 79,28% женщин с ВПЧ преобладали признаки воспаления, а в группе пациенток без ВПЧ признаки воспаления встречались в 2 раза реже, не превышая 47,85% ($p<0,0001$). При ВПЧ преобладали: врожденная зона трансформации (ВЗТ), лейкоплакия, тонкий, плотный ацетобелый эпителий, нежная, грубая мозаика, йод-негативная зона (ЙНЗ), которые встречались в 1,5 раза чаще, чем в группе пациенток без ВПЧ, а экзофитные кондиломы были характерны только для пациенток с ВПЧ (табл.1).

В результате цитологического исследования нормальные цитологические заключения определены у 20,56% пациенток с ВПЧ и 37,85% без ВПЧ. Изменения, соответствующие «воспалительному» типу цитограммы, наблюдались у 79,43% пациенток с ВПЧ и 62,14% пациенток без ВПЧ ($p<0,0002$). Клетки с койлоцитозом были выявлены у 75,21% пациенток.

Учитывая молодой возраст обследуемых, к биопсии шейки матки подходили с особой осторожностью. Показания к гистологическому исследованию ткани шейки матки обосновывали по совокупности цитологических и кольпоскопических исследований (при выявлении аномальных кольпоскопических признаков, данных PAP–теста).

Таблица 2

Результаты гистологического исследования биопсийного материала
у молодых нерожавших женщин с доброкачественными
заболеваниями шейки матки

Показатели	I группа ВПЧ+ n=81		II группа ВПЧ- n=55		p
	Кол-во, абс. числа	% к итогу	Кол-во, абс. числа	% к итогу	
Эндоцервикоз	6	7,40	21	38,18*	0,01
Гиперкератоз, паракератоз	55	67,90	34	61,81	-
Хронический цервицит	37	45,67*	18	32,72	0,001
CIN I	24	29,62	-	-	-
Плоская кондилома	12	14,81	-	-	-

Примечание: * - разница между показателями в сравниваемых группах статистически значима ($p<0,05$)

Гистологическое исследование проведено не всем пациенткам, а лишь 57,44% с ВПЧ и 39,28% без ВПЧ (табл.2). Биопсию выполняли с использованием метода радиоволновой хирургии для которого характерно

щающие воздействие на ткани шейки матки, глубина иссекаемого участка контролируется, репаративные процессы протекают быстро, не приводя к образованию грубой рубцовой ткани (Дамиров, М.М., 2010).

По результатам гистологического исследования установлено, что гиперкератоз, паракератоз (67,90% против 61,81%) встречался с одинаковой частотой в сравниваемых группах. Хронический цервицит был выявлен в 45,67% случаев у пациенток с ВПЧ, что достоверно превышает аналогичный показатель у пациенток без ВПЧ - 32,72% ($p < 0,001$). Эндоцервикоз достоверно чаще имел место у пациенток без ВПЧ 38,18%, при инфицировании ВПЧ у 7,40% ($p < 0,01$). CIN I, плоская кондилома были характерны только для группы пациенток с ВПЧ.

Так как в ходе исследования у 81 (57,44%) пациенток с ВПЧ была выявлена высокая вирусная нагрузка, нами проведено определение онкобелков E7, p16ink4a, Ki 67. Полученные результаты показали, что у пациенток с высокой вирусной нагрузкой в 29,62% случаев имеет место CIN I. У 11,1% женщин с CIN I получена экспрессия онкобелка p16ink4a от 1 до 10% позитивных клеток. Исследование онкобелков Ki 67, E7 показало отрицательный результат во всех случаях.

В ходе выполнения одной из задач 31 пациентке с ВПЧ, 38 без ВПЧ и 33 пациенткам группы контроля было проведено иммунологическое исследование, которое показало наиболее значимые отклонения иммунологических параметров: повышенные показатели НСТ-теста как в спонтанном, так и стимулированном вариантах, при сниженном индексе стимуляции; наблюдалось снижение фагоцитарного индекса, а также процентного и абсолютного количества популяций лимфоцитов: CD 4+, CD 16+, CD 56+, CD 20+ и концентрации иммуноглобулина А, что позволяет использовать их в качестве критерия при назначении иммуномодулирующей терапии и оценке эффективности лечения.

Установлено, что показатели спонтанного, стимулированного варианта НСТ-теста в первых двух группах не зависели от наличия или отсутствия ВПЧ, и были в 2 раза выше по сравнению с группой контроля. Соответственно индекс стимуляции (НСТ стим./ НСТ сп.) был снижен в обеих группах (табл.3).

Отмечено, что наиболее значимые изменения произошли в группе пациенток с ВПЧ, где наблюдалось снижение фагоцитарного индекса до $49,9 \pm 2,2\%$. При изучении субпопуляций лимфоцитов определено достоверное снижение процентного и абсолютного содержания CD 16+, CD 56+, абсолютного содержания CD 20+. По остальным изучаемым популяциям достоверных изменений не отмечено. При исследовании Ig А ($1,01 \pm 0,12$ г/л) выявлено снижение его продукции по отношению к показателю контрольной группы ($1,52 \pm 0,17$ г/л).

В группе пациенток без ВПЧ с доброкачественными заболеваниями шейки матки определено снижение гуморального иммунитета (снижение процентного и абсолютного содержания CD 20+ лимфоцитов $15,81 \pm 1,023$ и $334,23 \pm 30,1$ соответственно).

Снижена концентрация иммуноглобулина А $1,12 \pm 0,13$ по отношению к показателю контрольной группы $1,52 \pm 0,17$ г/л. Количество CD 16+, CD 56+ клеток (натуральные киллеры) оставалось нормальным.

Результаты проведенного исследования были положены в основу разработки алгоритма ведения пациенток, с доброкачественными заболеваниями шейки матки. Терапию проводили в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ. При лечении учитывали сопутствующие урогенитальные инфекции, характер патологического процесса шейки матки. Всем женщинам проведено консультирование, которое включало информирование об их заболевании, методах лечения, возможности развития рецидива, связи ВПЧ и рака шейки матки, высокой контагиозности ВПЧ с учетом полового пути передачи ВПЧ. При наличии инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) лечение проведено обоим половым партнерам. В период лечения был показан половой покой и барьерная контрацепция, которая продолжалась в течение 12 месяцев после лечения.

В группе пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки без ВПЧ из 140 пациенток 45 рекомендовано диспансерное наблюдение, 61 проведено противовоспалительное, антибактериальное лечение.

При этом 34 женщинам, у которых в результате кольпоскопического исследования имела место гипертрофия шейки матки, сочетающаяся в 23,55% случаев с аномальной зоной трансформации (ацетобелый эпителий, лейкоплакия, мозаика, ЙНЗ), а в 3,57% случаев врожденная зона трансформации с переходом на своды влагалища, а по результатам гистологического исследования определены гиперкератоз, паракератоз, хронический цервицит при отсутствии эффекта от противовоспалительной, антибактериальной терапии было проведено радиоволновое деструктивное лечение.

В группе пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки и ВПЧ 60 пациенткам был назначен Инозин Пранобекс 1,0 x 3 раза в день 14 дней. Препарат назначали с учетом массы тела 50 мг/кг в сутки, с делением дозы на 3-4 приема в день. Однако при дальнейшей оценке результативности лечения нами установлено, что из 60 рекомендуемую терапию получали только 42 пациентки.

Таблица 3

Показатели клеточного иммунитета у молодых нерожавших женщин с
доброкачественными заболеваниями шейки матки (до лечения)

Показатели	I группа ВПЧ+ n=31	II группа ВПЧ- n=38	Контрольная группа n=33	Лабораторные нормы
Лейкоциты (тыс./мкл) p= 0,0098	5664,51±160,14	6107,36±164,47	5631,57±3479	4000-9000
Лимфоциты (%)	31,38±1,1	31,34±0,96	30,63±1,53	27-40
Лимфоциты (абс.)х 10 ⁹ /л	1785,58±78,76	1923,63±87,52	1717,36±130,33	1629-3200
Фагоцитарный индекс (%)	49,91±2,2	57,15±2,11	58,57±2,53	50-64
НСТ-тест спонтанный (%)	1,089±0,09	1,14±0,05	0,41±0,006	0,3-0,5
НСТ-тест стимулирован. (%)	1,188±0,10	1,21±0,06	0,79±0,005	0,6-0,8
НСТстимулированный НСТ спонтанный (%)	1,09±0,02	1,06±0,08	1,93±0,005	1,75-2
CD 3+(Т-лимфоциты) (%)	64,12±2,31	67,26±2,36	60,73±1,05	58-68
CD 3+(Т-лимфоциты) (абс.) х 10 ⁹ /л p= 0,0123	1130,22±57,57*	1332±2,07	1390,94±121,73	1200-1900
CD 4+ (Т-хелперы) (%) p= 0,0381	34,48±1,97*	38,55±2,07	41,57±1,91	25-45
CD 4+ (Т-хелперы)х10 ⁹ /л (абс.)	593,45±36,9	777,815±7167	758,68±79,1	550-1000
CD8+(цитотоксические лимфоциты) (%)	26,83±1,26	26,81±1,17	29,78±1,98	21-41
CD8+(цитотоксические лимфоциты) х 10 ⁹ /л (абс.)	480,45±37,25	515,97±34,06	523,84±54,55	400-750
ИРИ CD 4+ / CD 8+	1,35±0,095	1,49±0,08	1,51±0,11	0,9-1,8
CD 16+ (К,НКлимфоциты) (%) p= 0,0084	14,93±1,15*	23,68±1,44	21,36±1,43	15-30
CD 16+ (К,НК лимфоциты) х 10 ⁹ /л (абс.) p= 0,0277	315,096±24,0*	458,39±36,70	395,89±39,81	350-550
CD 56+ (%) p= 0,0016	17,03±1,46*	23,42±1,27	19,57±2,13	15-30
CD 56+ х 10 ⁹ /л (абс.) p= 0,0047	319,38±33,26*	455,42±35,31	376,89±50,22	350-600
CD 20+(В-лимфоциты) (%)	15,87±1,18	15,81±1,023	18,76±1,073	15-30
CD 20+ (В-лимфоциты) х 10 ⁹ /л (абс.) p= 0,0045	279,90±24,94*	334,23±30,10	412,15±24,3	400-700
Иммуноглобулины А г/л p= 0,0016	1,01±0,12*	1,12±0,13	1,52±0,17	0,8-4,0
Иммуноглобулины G г/л	10,12±0,67	11,09±0,67	13,92±1,18	5,3-16,5
Иммуноглобулины М г/л	1,95±0,46	1,60±0,14	1,68±0,21	0,5-2,0

Примечание: * - разница между показателями в сравниваемых группах статистически значима (p<0,05)

Показаниями для назначения монотерапии служили соответствие цитологической картины мазков нормальным цитологическим заключениям; соответствие изменений при кольпоскопическом исследовании слабовыраженным поражениям (прозрачный ацетобелый эпителий, нежная мозаика); вирусная нагрузка менее $Ig < 3$, отсутствие показаний к гистологическому исследованию и деструктивному лечению. Выявленные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы свидетельствовали о целесообразности назначения данной категории пациентов противовирусной, иммуномодулирующей терапии.

Комплексное лечение было назначено 81 пациентке: радиоволновая деструкция в сочетании с Инозин Пранобексом по 1,0 х 3 раза в день в течение 14 дней до деструкции очагов поражения, с повторным курсом после деструкции. Пациенткам с CIN I - 24 (29,62%) дополнительно назначали альфа - 2 интерферон по 500 тыс. МЕ х 2 раза в день интравагинально в течение 10 дней после деструкции, далее с последующим назначением альфа - 2 интерферона по 500 тыс. МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Нами учитывался тот факт, что ВПЧ является эпителиотропным вирусом, а суппозиторная форма лекарственного препарата способна обеспечить более высокие концентрации действующего вещества непосредственно в очаге поражения.

Показаниями для назначения комплексного лечения явились результаты гистологического исследования (гиперкератоз, паракератоз – в 68,89% случаев, плоская кондилома – в 14,81%, хронический цервицит – в 45,67%, CIN I, персистирующая в течение 1,5 - 2 лет, - в 29,62%), данные кольпоскопического исследования (ацетобелый эпителий, мозаика, лейкоплакия, ЙНЗ, ВЗТ), высокая вирусная нагрузка в клинически значимой концентрации, наличие клеток с койлоцитозом.

Результаты оценивали через 3, 6 и 12 месяцев после проведенного лечения. Всем пациенткам проводили кольпоскопическое, цитологическое исследования, определяли ВПЧ методом ПЦР, вирусную нагрузку ВПЧ, проводили контрольное исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета. **Критериями излеченности** считали исчезновение признаков инфекции: отсутствие изменений эпителия (по данным расширенной кольпоскопии), отсутствие клеток с койлоцитозом (по данным цитологического исследования), элиминацию ВПЧ и снижение вирусной нагрузки методом ПЦР.

В связи с выраженными изменениями иммунитета нами проведена оценка в динамике наиболее значимых показателей иммунитета: определение уровня фагоцитарной активности, а также оценка резервной бактерицидности лимфоцитов (стимулированный НСТ/ спонтанный НСТ), субпопуляции лимфоцитов CD 16+, CD 56+, CD 20+, содержания иммуноглобулина А) после лечения. Им-

мунологические показатели клеточного иммунитета после лечения достигли пределов нормы (табл.4).

Как видно из данных представленных в таблице 4 у молодых нерожавших женщин произошла стабилизация фагоцитарного индекса. Показатель НСТ-теста как спонтанный, так и стимулированный до лечения изначально был повышенным, после лечения произошло его снижение до лабораторной нормы. Индекс стимуляции после воздействия иммунокорректирующей терапии повысился в 1,5 раза. Возросло содержание процентного и абсолютного количества натуральных киллеров CD 16+, CD 56+, CD 20+. По окончании лечения возрос уровень иммуноглобулина А.

Таблица 4

Иммунологические показатели у молодых нерожавших женщин с ВПЧ – ассоциированными заболеваниями шейки матки (через 3 месяца после лечения)

Показатели	группа ВПЧ+ (до лечения) n=31	группа ВПЧ+ (после лечения) n=31	Лабораторная норма
Фагоцитарный индекс (%)	49,91±2,2	56,41±2,2	50-64
НСТ-тест спонтанный (%)	1,089±0,09	0,589±0,09	0,3-0,5
НСТ-тест стимулированный (%)	1,188±0,10	0,88±0,10	0,6-0,8
НСТ стимулированный НСТ спонтанный (%)	1,09±0,02	1,49±0,01	1,75-2
CD 16+ (К, НК лимфоциты) (%)	14,93±1,15*	19,93±1,15	15-30
CD 16+(К, НК лимфоциты) (абс.) x 10 ⁹ /л	315,096±24,0*	355,096±24,0	350-550
CD 56+ (%)	17,03±1,46*	19,03±1,46	15-30
CD 56+ (абс.) x 10 ⁹ /л	319,38±33,26*	359,38±33,26	350-600
CD 20+ (абс.)x 10 ⁹ /л	279,90±24,94*	379,90±25,94	400-700
Иммуноглобулин А г/л	1,01±0,12	1,32±0,13	0,8-4,0

Примечание: * - разница между показателями в сравниваемых группах статистически значима (p<0,05)

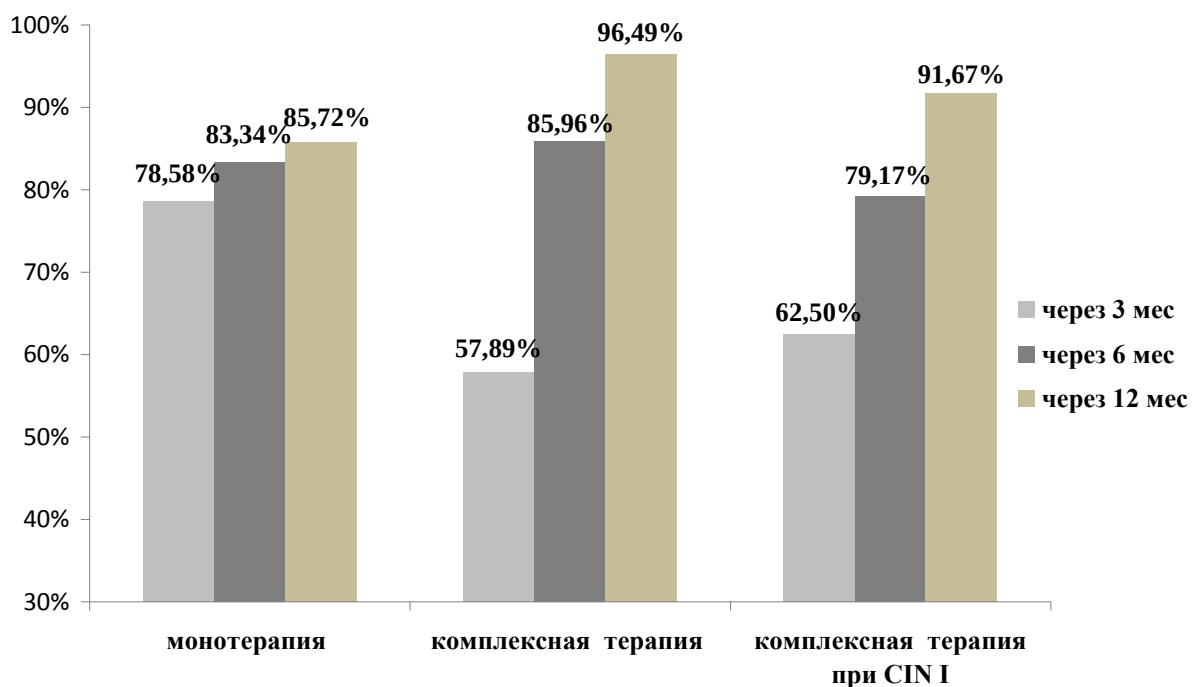
Мы сочли целесообразным ретроспективно оценить эффективность лечения доброкачественных заболеваний шейки матки, ассоциированных с ПВИ, после радиоволновой деструкции без иммуномодулирующей терапии. Для контроля после лечения осмотрены 32 женщины с заболеваниями шейки матки аналогичного возраста, обратившиеся из других лечебных учреждений, которым деструкция была проведена более шести месяцев назад. Из анамнеза установлено, что всем 32 пациенткам до деструктивного лечения проведено обследование методом ПЦР на ВПЧ, в результате которого были выявлены вирусы высокого онкогенного риска. Всем женщинам проведено обследование на ИППП, в том числе на ВПЧ, определена вирусная нагрузка, кольпоскопическое, цитологическое исследования. В результате у 11(34,38%) пациенток выявлен

ВПЧ высокого онкогенного риска, показатели вирусной нагрузки составили Ig 3-5 у 8 (25%) пациенток, аномальные кольпоскопические картины (ацетобелый эпителий, ЙНЗ) определены у 11(34,38%), клетки с койлоцитозом обнаружены у 9 (28,13%) пациенток; у 21 пациентки тест на ВПЧ был отрицательный, кольпоскопическая картина без патологических изменений шейки матки, клетки с койлоцитозом не определялись. Эффективность радиоволновой деструкции составила 65,63%, что значительно ниже по сравнению с нашими данными при аналогичной деструкции, проведенной в комплексе с иммуномодулирующей терапией, эффективность достигла 85,96% через 6 месяцев и 96,49% через 12 месяцев после лечения (рис.1).

В результате обследования пациенток этой группы получены данные, свидетельствующие о снижении показателей иммунитета. При наличии рецидива ВПЧ у 11 пациенток показатели НСТ – теста были повышены в спонтанном ($1,099 \pm 0,09\%$) и стимулированном ($1,178 \pm 0,10\%$) вариантах; индекс НСТ стим./НСТ сп. равен $1,07 \pm 0,02\%$. Наблюдалось снижение фагоцитарного индекса ($49,31 \pm 2,2\%$), снижение процентного ($14,98 \pm 1,17\%$) и абсолютного ($310,096 \pm 23,0 \times 10^9/\text{л}$) содержания CD 16+(NK- клеток), снижение CD 56+ как процентного, так и абсолютного содержания ($14,03 \pm 1,59$ и $312,38 \pm 33,26 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), а также снижение продукции Ig A до $0,71 \pm 0,13$ г/л.

Рисунок 1

Эффективность лечения в монотерапии и комплексной терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с ПВИ (через 3, 6 и 12 месяцев)



Полученные нами результаты свидетельствуют, что лечение заболеваний шейки матки, ассоциированных с ПВИ, с использованием иммуномодулирующих препаратов системного и местного действия в сочетании с локальной деструкцией пораженного эпителия дает высокий процент излеченности. Оценка эффективности лечения в динамике через 12 месяцев показывает высокую результативность лечебных воздействий при монотерапии - 85,72%, комплексной терапии - 96,46%, комплексной терапии при CIN I – 91,67%. При традиционных методах терапии без использования иммуномодулирующего лечения эффективность от радиоволнового лечения не превышает 65,63%. Спонтанная элиминация вируса по нашим данным составила 55,55%.

Таким образом, комплексный подход к диагностике позволяет четко обосновать показания и целесообразность деструктивного метода лечения и иммуномодулирующей терапии, а использование дифференцированного лечения при заболеваниях шейки матки, ассоциированных с ПВИ, способствует подавлению активности ВПЧ и его полной элиминации, позволяет повысить эффективность проводимой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска инфицирования вирусом папилломы человека являются раннее начало половой жизни (средний возраст $16,04 \pm 1,37$ лет), полигамность половых связей (более $2,99 \pm 1,5$ партнеров на одну пациентку), короткий период от менархе до полового дебюта (до 2-х лет), отказ от барьерных методов контрацепции, наличие в анамнезе воспалительных заболеваний нижних отделов гениталий – вагинитов, цервицитов (74,46%), эндометритов (9,92%).

2. Кольпоскопическими особенностями пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки служат аномальные кольпоскопические картины (ацетобелый эпителий, лейкоплакия, мозаика) и врожденная зона трансформации, которые выявляются у 73,04% пациенток с вирусом папилломы человека и у 44,49% - в группе пациенток без вируса папилломы человека. Цитологической особенностью доброкачественных заболеваний шейки матки у пациенток изучаемой когорты является койлоцитоз (75,21%). Гистологическими особенностями пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки следует считать паракератоз и гиперкератоз (67,90%), хронический цервицит (45,67%), плоская кондилома (14,81%), CIN I (29,62%).

3. Отличительной особенностью при персистенции вируса папилломы человека является наличие признаков воспалительного процесса влагалища и шейки матки - у 82,26% пациенток, без вируса папилломы человека - у 67,85% ($p < 0,05$). Нормоценоз отмечается у 17,73% пациенток с вирусом папилломы человека и у 32,14% пациенток без вируса ($p < 0,05$). *Candida albicans* определяется у 29,07% пациенток с вирусом папилломы человека, и у 17,14% без вируса папилломы человека. При наличии вируса папилломы человека в 4 раза чаще верифицируются хламидийная, микоплазменная и/или уреаплазменная инфекции.

4. Вирусная нагрузка в клинически значимой концентрации выявляется у 57,45% пациенток, из них в 29,62% наблюдения определена CIN I. Экспрессия p16ink4a в 11,1% выявлена у пациенток с CIN I, что свидетельствует о прогностической значимости онкомаркеров для выделения группы риска по развитию CIN I. При CIN I онкомаркеры Ki 67, E7 не выявлены.

5. Оценка наиболее значимых показателей состояния иммунитета позволяет выявлять следующие особенности: при папилломавирусной инфекции изменены иммунологические показатели (повышена функционально-метаболическая активность фагоцитов по НСТ - тесту, снижен фагоцитарный индекс и популяции лимфоцитов, процентное и абсолютное содержание CD16+, CD56+), угнетен гуморальный иммунитет (уменьшено абсолютное количество CD20+ и концентрация иммуноглобулина А). На фоне иммуномодулирующей терапии наблюдается снижение функционально-метаболической активности фагоцитов по НСТ – тесту (НСТ-тест спонтанный, стимулированный с $1,089 \pm 0,09\%$ и $1,188 \pm 0,10\%$, до $0,589 \pm 0,09\%$ и $0,88 \pm 0,10\%$ соответственно), повышение индекса стимуляции в 1,5 раза с $1,09 \pm 0,02\%$ до $1,49 \pm 0,01\%$, нормализация фагоцитарного индекса с $49,91 \pm 2,2\%$ до $56,41 \pm 2,2\%$, повышение содержания процентного и абсолютного количества популяций лимфоцитов CD16+ с $14,93 \pm 1,15\%$ и $315,096 \pm 33,26 \times 10^9/\text{л}$ до $19,93 \pm 1,15\%$ и $355,096 \pm 24,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, CD56+ с $17,03 \pm 1,46\%$ и $319,38 \pm 33,26 \times 10^9/\text{л}$ до $19,03 \pm 1,46\%$ и $359,38 \pm 33,26 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, абсолютного количества CD20+ с $279,90 \pm 24,94$ до $379,90 \pm 25,94$ и концентрации иммуноглобулина А с $1,01 \pm 0,12 \text{ г/л}$ до $1,32 \pm 0,13 \text{ г/л}$ по окончании лечения.

6. Эффективность лечения пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки и ВПЧ в монотерапии составляет 85,72%; использование Инозин Пранобекса в комплексной терапии повышает эффективность радиоволнового лечения с 65,63% до 96,49%, при CIN I до 91,67%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью диагностики предраковых заболеваний шейки матки у молодых нерожавших женщин в комплексное обследование необходимо включать наряду с традиционными исследованиями (кольпоскопическое, цитологическое, бактериоскопическое, гистологическое, ПЦР - диагностику) определение вирусной нагрузки, в случае высокой вирусной нагрузки – определение онкобелков (E7, p16ink4a).

2. Определение вирусной нагрузки методом ПЦР и цитологическое обследование позволяют не только определять тактику лечения, но и дают возможность прогнозировать течение процесса у молодых нерожавших женщин с персистенцией ВПЧ. Гистологическое исследование у молодых нерожавших женщин должно проводиться по показаниям при аномальной кольпоскопической картине. По результату гистологического исследования при выявлении паракератоза, гиперкератоза, плоской кондиломы, CIN I персистирующей в течение 1,5–2 лет, показано радиоволновое лечение.

3. Иммунологическое исследование с определением параметров иммунной системы при персистенции ВПЧ (фагоцитарный индекс, НСТ-тест, процентное и абсолютное количество популяций лимфоцитов: CD 16+, CD 56+, CD 20+ и концентрации иммуноглобулина А) обосновывает необходимость проведения иммуномодулирующей терапии, которая позволяет ускорить элиминацию вируса и улучшить результат лечения.

4. Молодые нерожавшие женщины в возрасте до 25 лет с папилломавирусной инфекцией при отсутствии клинических проявлений, цитологических и кольпоскопических изменений на шейке матки не нуждаются в лечении, а подлежат наблюдению.

5. При наличии у молодых нерожавших женщин интраэпителиальных поражений шейки матки легкой степени тяжести целесообразно проведение иммуномодулирующей терапии. При персистенции ВПЧ и повторном выявлении неоплазии легкой степени с высокой вирусной нагрузкой целесообразно проведение комплексного лечения, включающее радиоволновую деструкцию и иммуномодулирующую терапию.

6. После проведения комплексного лечения, включающего радиодеструкцию и использование иммуномодулирующих препаратов, необходимо проведение генотипирования ВПЧ для определения вероятности рецидива после лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Линаск, Л.И.** Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин / **Л.И. Линаск**, Е.Е. Григорьева // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 19. – С. 1221-1226.

2. **Линаск, Л.И.** Медико-социальный портрет женщин с патологией шейки матки / **Л.И. Линаск**, Е.Е. Григорьева // Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья: материалы конф. – Белокуриха, 2008. – С. 99-101.

3. Григорьева, Е.Е. Амбулаторно-поликлиническая помощь больным с патологией шейки матки в условиях города / Е.Е. Григорьева, **Л.И. Линаск** // Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женщины : материалы конф. – Белокуриха, 2008. – С. 47-49.

4. **Линаск, Л.И.** Эктопия шейки матки и инфекции, передаваемые половым путем у девушек-подростков и молодых женщин / **Л.И. Линаск**, Е.Е. Григорьева // Амбулаторно-поликлиническая практика - новые горизонты : Материалы Всерос. конгр. – М., 2010. – С. 192-193.

5. **Линаск, Л.И.** Применение инозина пранобекса при заболеваниях шейки матки на фоне ВПЧ у подростков и молодых женщин / **Л.И. Линаск**, Е.Е. Григорьева // Амбулаторно-поликлиническая практика - новые горизонты : Материалы Всерос. конгр. – М., 2010. – С. 193-194.

6. **Линаск, Л.И.** Обоснование тактики ведения заболеваний шейки матки у девушек-подростков и юных женщин в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ инфекции / **Л.И. Линаск**, Е.Е. Григорьева // Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы : Всерос. конгр. с междунар. участием. – М., 2011. – С. 255-256.

7. Григорьева, Е.Е. Клинико-лабораторные и кольпоскопические особенности заболеваний шейки матки у девушек-подростков и юных женщин при ВПЧ-инфекции / Е.Е. Григорьева, **Л.И. Линаск** // Вестн. РУДН. – 2011. – № 5. – С. 268-273.

8. Григорьева, Е.Е. Особенности заболеваний шейки матки у девушек-подростков и юных женщин при ВПЧ-инфекции / Е.Е. Григорьева, **Л.И. Линаск** // Материалы Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Барнаул, 2011. – С. 21-23.

9. **Линаск, Л.И.** Особенности лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, у девушек-подростков и молодых женщин / **Л.И. Линаск**, Е.Е. Григорьева, Л.А. Костюченко // Вестн. РУДН. – 2013. – № 5. – С. 137-145.

Линаск Лариса Ивановна

**Диагностика и лечение болезней шейки матки
при персистенции папилломавирусной инфекции**

В работе представлены результаты клинических наблюдений, лабораторно-инструментальных исследований и лечения 281 пациентки с доброкачественными заболеваниями шейки матки, в возрасте от 18 до 25 лет. Из них - 141 пациентка с доброкачественными заболеваниями шейки матки и персистенцией ПВИ. Дифференцированный подход, основанный на результатах комплексной оценки состояния шейки матки у нерожавших женщин с ПВИ, позволяет повысить клиническую эффективность проводимой терапии, четко обосновать показания и целесообразность деструктивного метода лечения и иммуномодулирующей терапии. Полученные нами результаты свидетельствуют, что лечение доброкачественных заболеваний шейки матки, ассоциированных с ПВИ в комплексной терапии дает высокий процент излеченности - 96,46%, в комплексной терапии при CIN I – 91,67%. Эффективность иммуномодулирующей терапии составила 85,72%. При традиционных методах терапии без использования иммуномодулирующего лечения эффективность от радиоволнового лечения не превысила 65,63%. Спонтанная элиминация вируса по нашим данным составила 55,55%.

Linask Larisa Ivanovna

The diagnostics and treatment of cervical diseases with HPV persistence

The research work presents the results of clinical instrumental laboratory investigation and treatment of 281 patients with benign diseases of the cervix at the age of 18-25. 141 women among them had benign diseases of the cervix and HPV persistence. Differentiated approach based on the results of complex cervical evaluation of nonparous women with HPV allows to improve the clinical effectiveness of the ongoing therapy and validate the indications and the appropriateness of the destructive method of treatment and immunomodulatory therapy. The results obtained proved that the treatment of benign cervical diseases associated with HPV resulted in the high cure rate (96, 46%) in complex therapy and in case of CIN I it was 91, 67% if the therapy was complex. The effectiveness of immunomodulatory therapy was 85, 72%. When using the traditional methods of treatment without immunomodulatory therapy the efficiency of radio-wave therapy didn't exceed 65, 63%. According to our findings spontaneous viral elimination was 55, 55%.

Подписано в печать 17.06.2014
Формат 60х90/16. Бумага офсетная.
Печать ризографическая.
Гарнитура Таймс Нью Роман.
Тираж 100 экз. Объем 1,0 п. л. Заказ № 74

