ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ» ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КРАСНОПОЛЬСКОГО

На правах рукописи

Белоусов Михаил Михайлович

Оптимизация хирургических методов лечения ВПЧ-позитивных пациенток с заболеваниями тела и шейки матки

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Щукина Наталья Алексеевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ... 3

ГЛАВА 1. ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВПЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТЕЛА И ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ... 14

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ... 31

2.1. Материал исследования. Распределение обследованных пациенток на группы ... 31

2.2. Дизайн исследования ... 32

2.3. Методы обследования ... 38

2.4. Методы статистической обработки ... 41

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВПЧ, ХАРАКТЕРА И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ, (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ) ... 44

3.1. Оценка частоты персистенции ВПЧ во влагалище после гистерэктомии (типы, вирусная нагрузка) ... 44

3.2. Оценка характера и тяжести заболеваний влагалища после гистерэктомии, выявление преимущественной локализации поражения ... 50

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ПРОГРАММЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ У ВПЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК. ОЦЕНКА МОДИФИЦИРОВАННОЙ ТЕХНИКИ ГИСТЕРЭКТОМИИ У ВПЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК (ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТОДИКИ) ... 53

4.1. Оценка использования природного противовирусного белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных (препарат Суперлимф) у ВПЧ-позитивных пациенток перед гистерэктомией, оценка эффективности и безопасности его применения ... 53

4.2. Результаты лечения ... 60

4.3. Заключение ... 70

4.4. Клинические наблюдения ... 72

4.5. Результаты применения модифицированной техники гистерэктомии у ВПЧ-позитивных пациенток. Оценка целесообразности и безопасности методики ... 80

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ... 93

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ... 104

ВЫВОДЫ ... 105

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ... 107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ... 110

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ... 111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Папилломавирусная инфекция относится к инфекциям, передаваемым половым путем, при этом заражение может наступить в самом юном возрасте, особенно при наличии большого количества половых партнеров. Кроме репродуктивных проблем, персистенция ВПЧ ВКР (вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска) может служить непосредственной угрозой для жизни женщин, в том числе молодых и юных, являясь причиной рака шейки матки, вульвы, влагалища, прямой кишки, орофарингеальной области [1–8, 12, 32].

Карцинома влагалища – редкая и малоизученная опухоль, ее доля среди всех злокачественных новообразований наружных и внутренних половых органов у женщин составляет 1–4 %, однако с 2011 года наблюдается рост заболеваемости злокачественными образованиями влагалища [1,70,129]**.** Преинвазивные формы рака влагалища диагностируют в виде вагинальных интраэпителиальных опухолевых изменений или неоплазий, называемых VAIN. Раньше считалось, что VAIN выявляется реже, чем рак влагалища, так как это заболевание часто не диагностируется. Если в более ранних исследованиях 1989 года [13] VAIN составляли всего 0,5 % от всех опухолевых поражений нижних отделов половых путей, то в работах 2015 года [78] – 12,2 %, что всего в четыре раза меньше, чем CIN – шеечные интраэпителиальные неоплазии (48,0 %).

Влагалищные интраэпителиальные неоплазии – бессимптомные предраковые поражения. Они могут возникать изолированно или в роли синхронного или метахронного поражения с CIN (синхронные – опухоли, выявленные одновременно или в сроки до 6 мес., метахронные – возникающие в более поздние сроки с цервикальной интраэпителиальной неоплазией) и VIN (интраэпителиальной неоплазией вульвы), что, безусловно, связано с персистенцией ВПЧ. Связь VAIN с CIN встречается в 65 % наблюдений, с VIN – в 10 % [19]. Установлено, что более высокий риск VAIN отмечается у женщин, у которых ранее была диагностирована дисплазия шейки матки и вульвы, особенно

после лечения, включающего лазерную вапоризацию, диатермию петлей или криотерапию.

Если в прошлом VAIN высокой тяжести и мультифокальный VAIN лечили, в основном, с помощью радикальных операций, например, полной или частичной «верхней» вагинэктомии и лучевой терапии, то в настоящее время виды лечения VAIN значительно расширились – кроме местного лечения, они включают фотодинамическую терапию, CO2-лазер, аблацию, иссечение, петлевую электроэксцизию, кавитационную ультразвуковую хирургическую аспирацию, частичную и тотальную вагинэктомию, радиотерапию [31, 60, 67, 69, 72, 73, 105, 111].

Ведущее место в первичной профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний принадлежит вакцинации. За последние 20 лет вакцинация способствовала уверенному снижению частоты заболеваемости онкологическими патологиями аногенитальной области [31, 32, 33]. Применение вакцины против ВПЧ в настоящее время не ограничивается лишь профилактическими мерами. В современной литературе описаны результаты исследований, в которых вакцинация двухвалентной и четырехвалентной вакциной применялась у пациенток, перенесших оперативное лечение по поводу ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Терапевтического воздействия вакцинации на персистирующий вирус не было отмечено, однако пациентки, которые были инфицированы и вакцинированы до оперативного лечения, имели более низкие показатели вирусной нагрузки и менее частое рецидивирование процесса. Авторы отмечают, что данное применение вакцинации должно быть исследовано подробнее, т. к. в перспективе оно способно значительно увеличить долю положительных исходов оперативного лечения [33,75].

В последнее десятилетие отмечается заметное увеличение числа зарегистрированных больных VAIN. Это связано не только широким применением цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии в скрининге рака шейки матки [1,7,8,14,15,113,116], повышенным распространением папилломавирусной инфекции, но и заметным увеличением числа гистерэктомий различными доступами.

Так, Cong Q. et al. [36] наблюдали вагинальную неоплазию, спровоцированную недостаточным иссечением стенки влагалища, у 39,5 % пациенток после гистерэктомии. Основная проблема и трудности лечения заключаются в том, что все имеющиеся в арсенале хирургические, фотодинамические, а также лучевые методы лечения после гистерэктомии использовать очень рискованно, поскольку пораженные ткани находятся в анатомически тесной зоне – куполе влагалища, где после удаления матки интимно спереди прилежит мочевой пузырь, сзади – прямая кишка, а сбоку в непосредственной близости находятся мочеточники и крупные сосудистые стволы.

Таким образом, влагалищные интраэпителиальные неоплазии (VAIN) в настоящее время занимают важное место в структуре интраэпителиальных поражений половой системы. Для своевременной диагностики и последующего лечения существует необходимость более глубокого изучения поражения влагалища у ВПЧ-позитивных пациенток (что особенно сложно и актуально в условиях измененных анатомо-топографических взаимоотношений после гистерэктомии), а также изыскание возможных способов профилактики тяжелых поражений влагалища.

Степень разработанности темы

По сравнению с другими интраэпителиальными неоплазиями, такими, как CIN или VIN (интраэпителиальная неоплазия вульвы), знания про способности VAIN к про- или регрессии крайне ограничены [128]. Если в настоящее время роль папилломавирусной инфекции в развитии дисплазии шейки матки широко изучена, определены типы ВПЧ, наиболее часто встречающиеся при данной патологии [3, 9, 15, 16], то ассоциация ВПЧ с VAIN I, II, III изучена недостаточно, имеющиеся данные противоречивы. Отдельная проблема – VAIN после гистерэктомии. Частота гистерэктомий и в мире, и в России, к сожалению, неуклонно растет. Частота выявления VAIN после гистерэктомии у ВПЧ-скомпрометированных пациенток варьируется от 7,4 до 39,5 % [4,5,8,12,13,128]. По итогам большого популяционного когортного исследования, проведенного в Швеции, определено, что рак влагалища после гистерэктомии встречается чаще по сравнению с

неоперированными женщинами, и особенно часто – у женщин с ВПЧ и CIN в анамнезе [75].

Существует и «анатомическая» проблема: в большинстве наблюдений VAIN у пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией развивается в верхней трети влагалища, а средняя и нижняя трети поражаются менее чем в 10 %. VAIN после гистерэктомии обычно локализуется в складках купола влагалища на 3 и 9 ч – так называемых «собачьих ушках» сводов влагалища [7], в анатомически тесной зоне, куда после удаления матки интимно прилежат органы малого таза – мочевой пузырь, мочеточники, прямая кишка, крупные нервные и сосудистые стволы, что осложняет любые виды лечения (хирургическое, лучевое) в данной области. При этом даже фотодинамическая терапия у пациенток после гистерэктомии с локализацией процесса в складках купола влагалища малоэффективна [59].

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения у ВПЧ-позитивных пациенток с сочетанными заболеваниями тела и шейки матки путем оптимизации предоперационной подготовки и техники хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Оценить частоту персистенции ВПЧ во влагалище после гистерэктомии (типы, вирусная нагрузка).
2. Изучить структуру и тяжесть заболеваний влагалища (VAIN, рак влагалища) у пациенток после гистерэктомии, выявить преимущественную локализацию поражения.
3. Оптимизировать тактику предоперационной подготовки у ВПЧ-позитивных пациенток перед гистерэктомией путем применения современного противовирусного препарата, оценить его противовирусную активность.
4. Оптимизировать технику гистерэктомии у ВПЧ-позитивных пациенток, оценить целесообразность, эффективность и безопасность предложенной методики, определить показания к ее применению.

5. Разработать алгоритм ведения ВПЧ-позитивных пациенток, которым планируется проведение радикальных операций по поводу заболеваний тела и шейки матки.

Научная новизна исследования

В результате проведенного исследования установлена высокая частота персистенции ВПЧ ВКР и заболеваний влагалища после гистерэктомии – 34,5 % (VAIN 1 ст. – 26,7 %, VAIN 2 ст. – 4,3 %, VAIN 3 ст. – 1,7 %, карцинома – 1,7 %) с преимущественной (95 %) локализацией в куполе влагалища. Доказано, что на развитие пролиферативных заболеваний влагалища после гистерэктомии достоверно влияет персистенция ВПЧ ВКР 16 типа и наличие ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

За счет применения противовирусного белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных впервые оптимизирована схема предоперационной подготовки у ВПЧ-позитивных пациенток, позволившая снизить вирусную нагрузку в среднем в полтора раза.

В рамках проведенной работы впервые оптимизирована техника гистерэктомии у ВПЧ ВКР-позитивных пациенток (гистерэктомия с дополнительной резекцией 1–1,5 см верхней трети влагалища), определены показания для применения, доказана ее эффективность (персистенция ВПЧ ВКР после стандартной гистерэктомии – 44,83 %, после модифицированной – 16,67 %).

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены факторы риска развития VAIN после гистерэктомии у ВПЧ-позитивных пациенток.

В рамках проведенной работы разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения ВПЧ-позитивных пациенток, которым планируется проведение

радикальных операций по поводу заболеваний тела и шейки матки, содержащий оптимизированную схему предоперационной подготовки, включающей противовирусную терапию для снижения вирусной нагрузки и модифицированную методику хирургического лечения с дополнительным иссечением влагалища при формировании купола для минимизации риска развития и прогрессирования VAIN после гистерэктомии.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе представлены результаты одноцентрового ретро-проспективного нерандомизированного контролируемого исследования категории «наблюдение – контроль», выполненного на базе отделения поликлинического отделения и отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ имени академика В. И. Краснопольского (директор института – д.м.н., проф. Шмаков Р. Г.). в период с 2022 по 2024 г. Исследование основано на анализе лечения 176 пациенток с заболеваниями тела и шейки матки, требующими радикального хирургического лечения (гистерэктомии) с верифицированным ВПЧ ВКР-положительным анализом. В I группу – ретроспективный анализ – включено 116 пациенток с различными заболеваниями тела и шейки матки и положительным анализом на ВПЧ ВКР, которым было произведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии. II группа – проспективное исследование – 60 пациенток с заболеваниями тела и шейки матки и наличием ВПЧ ВКР, которым планировалось оперативное лечение в объеме гистерэктомии: IIA группа – 30 пациенток, которым была проведена предоперационная медикаментозная подготовка при помощи белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных, обладающего противовирусным и противовоспалительным действием, и IIB группа – 30 пациенток со стандартной предоперационной подготовкой. После проведения противовирусной терапии с

сопоставимыми показателями концентрации ВПЧ ВКР пациентки II группы были подразделены на подгруппы по критерию «Модифицированная гистерэктомия, с резекцией влагалища и классическая методика»: IIR подгруппа – 24 пациентки, которым проведена экстирпация матки с резекцией верхней трети влагалища на 1–1,5 см ниже границы шейки матки, и IIS подгруппа – 36 пациенток со стандартной методикой, которым проведена классическая гистерэктомия, при которой отсечение влагалища проводилось непосредственно по границе влагалища и шейки матки.

Для решения поставленных задач применялись клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. У пациенток проспективной группы обследование проведено как до, так и после гистерэктомии, через 2 и 6 месяцев (ВПЧ-тестирование, вагиноскопия, жидкостное цитологическое исследование, биопсия по показаниям). Перед началом исследования получено информированное согласие от всех пациенток на использование данных в научных целях, а также согласие этического комитета на проведение исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. До операции у ВПЧ-скомпрометированных пациенток имеется преимущественно сочетанное поражение (два и более типа ВПЧ ВКР с доминирующим поражением 16 типом и высокой вирусной нагрузкой. После гистерэктомии – высокий уровень персистенции ВПЧ ВКР и поражения влагалища – 34,5 %: VAIN 1 ст. – 26,7 %, VAIN 2 ст. – 4,3 %, VAIN 3 ст. – 1,7 %, карцинома влагалища – 1,7 % (преимущественная локализация – купол влагалища).
2. Использование противовирусного белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных в программе дооперационной подготовки пациенток с ВПЧ ВКР способствует достоверному снижению вирусной нагрузки, в среднем, в полтора раза, а также отсроченному эффекту – дополнительному

достоверному снижению титра ВПЧ ВКР через 2 и 6 месяцев после гистерэктомии по сравнению с контрольной группой.

3. Простота и эффективность модифицированной методики позволяют рекомендовать гистерэктомию с дополнительной резекцией 1–1,5 см влагалища в качестве метода выбора у ВПЧ-скомпрометированных пациенток с факторами риска развития пролиферативных заболеваний влагалища.
4. Достоверными факторами риска персистенции ВПЧ ВКР и пролиферативных заболеваний влагалища после гистерэктомии является: 1) наличие высокого титра ВПЧ ВКР, 2) 16 типа ВПЧ ВКР, 3) ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, 4) возраст старше 58 лет, 5) оперативный доступ – лапаротомия, 6) наличие хронических дисбиотических заболеваний влагалища.
5. Эрадикация ВПЧ ВКР – чрезвычайно сложная и нерешенная к настоящему времени задача. Принимая во внимание частоту ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища и их бессимптомное течение, в наблюдении после гистерэктомии нуждаются пациентки с персистенцией 16 типа ВПЧ ВКР, заболеваниями шейки матки в анамнезе и хроническими нарушениями влагалищного биоценоза. Дооперационная подготовка противовирусными препаратами и частичная резекция верхней трети влагалища при оперативном лечении снижают риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Корректное использование современных методик статистической обработки полученных данных, наличие двух групп пациенток для сравнения альтернативных подходов к лечению данного заболевания, достаточный для анализа объем выборок пациенток в каждой из выделенных групп, длительные

сроки послеоперационного наблюдения для оценки результатов исследования служат аргументами в пользу того, что представленные результаты настоящей работы имеют высокую доказательную базу и степень достоверности.

Основные положения работы доложены и обсуждены на следующих научных конференциях: VII Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (17.02.2023г.), научно-практической конференции «Здоровье женщины. Онкопрофилактика гинекологических заболеваний» (22.03.2024г.), VIII общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (7.09.2024).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным переменным осуществлялись с помощью непараметрического метода Краскела-Уоллеса. Статистическая значимость различий групп для дихотомических и номинальных шкал определялась при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Анализ зависимых показателей в случае сопоставления двух периодов осуществлялся на основе непараметрического метода Уилкоксона, в случае сравнения трех и более измерений – при помощи непараметрического теста Фридмана. Для оценки качества смоделированных деревьев применялся ROC-анализ. Уровень статистической значимости зафиксирован на уровне 0,05.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично проведен сбор и анализ анамнестических данных и комплексное обследование 176 пациенток с положительным анализом на ВПЧ. Автор принимал непосредственное участие в предоперационной подготовке

пациенток, их оперативном лечении и ведении послеоперационного периода, осуществляя послеоперационный мониторинг пациенток, последующее наблюдение и реабилитацию.

Автором лично произведен сбор, составление, копирование и хранение базы данных из первичной документации, систематизация и анализ полученных данных, частично выполнена статическая обработка. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – 95 %, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100 %. На основании результатов статистического анализа сделаны соответствующие выводы. Все научные положения и выводы, представленные в диссертации, автор получил лично.

Внедрение и апробация полученных результатов

Тактика ведения пациенток с ВПЧ и заболеваниями шейки и тела матки, внедрена в повседневную практику поликлиники и отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ имени академика В.И. Краснопольского, базовых учреждений здравоохранения Московской области, перинатальных центров Московской области, а также кафедры акушерства и гинекологии при ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Апробация диссертации проведена на заседании ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» 30 сентября 2024 года.

Публикации результатов

По результатам исследования опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной

комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 124 страницах компьютерного текста и состоит из общей характеристики работы, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация включает 39 таблиц, иллюстрирована 7 рисунками. Список используемой литературы состоит из 129 источников.

ГЛАВА 1. ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВПЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТЕЛА И ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – антропонозный ДНК-содержащий вирус, относится к роду папилломавирусов (Papillomavirus) семейства папававирусов (Papavaviridae). Семейство папилломавирусов (Papillomaviridae) состоит из 16 родов, представители пяти из которых патогенны для человека. Alphapapillomavirus (инфицирует оральный и урогенитальный эпителий): ВПЧ 2, 3, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 26–35, 39, 40, 42–45, 51–59, 61, cand62, 66–74, 77, 78, 81–84, cand85–90, 91, 94, PCPV-1, 1C, RhPV-1; Betapapillomavirus (инфицирует клетки кожи человека): ВПЧ 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36–38, 47, 49, 75, 76, 80, cand92, cand96, BPV-1, BPV-2, DPV, OvPV-1, OvPV-2; Gammapapillomavirus: ВПЧ 4, 48, 50, 60,65,88,95); Mupapillomavirus: ВПЧ 1, 63; Nupapillomavirus (вызывает доброкачественные и злокачественные новообразования), а также ВПЧ 41 типа.

Все известные на сегодняшний день канцерогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) относятся к роду α [2]. Согласно классификации, 13 типов вируса являются высококанцерогенными, и они отличаются своим потенциалом. В связи с тем, что ВПЧ 16 и 18 типов являются самыми патогенными – это привело к утверждению скрининговых тестов, которые включают генотипирование ВПЧ 16 и 18 типов для улучшения стратификации риска онкологических заболеваний среди ВПЧ-позитивных женщин. Также данный факт послужил основанием для разработки вакцин против данных типов ВПЧ [1,3].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых распространенных и социально значимых инфекций, которая передается половым путем. Заболеваемость ПВИ составляет 2,5–3,0 млн наблюдений в год (согласно данным ВОЗ), и с каждым годом выявляемость данной патологии во всем мире растет. На данный момент около 660 млн людей инфицированы ВПЧ [1].

Данные типы вирусов оказывают патогенное действие на эпителиальные клетки и вызывают патологические нео - процессы (интраэпителиальные

поражения), которые далее прогрессируют вплоть до развития онкозаболеваний (пре - и инвазивный рак шейки матки, прямой кишки, ротовой полости, гортани, глотки и пр.) [3].

В клинической практике различают латентную, клиническую и субклиническую формы папилломавирусной инфекции. В клетках базального слоя вирус может длительное время находиться в латентном состоянии и определяться лишь методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При латентной форме отсутствуют клинические и цитологические изменения.

Существуют различные варианты течения папилломавирусной инфекции: транзиторное и персистирующее. Транзиторное течение – вариант заболевания, при котором ВПЧ выявляется в течение непродолжительного периода времени (3–6 месяцев) с последующей элиминацией вируса и отрицательными результатами ПЦР. У женщин в молодом возрасте примерно 80 % папилломавирусной инфекции протекает в транзиторной форме. При персистирующем варианте течения заболевания выявление ВПЧ происходит три и более раз в течение 1,5 лет и далее. При этом взятие материала для ПЦР-исследования производится каждые 3–6 месяцев [71, 74]. У женщин более старшего возраста ВПЧ-инфекция имеет персистирующее течение, что является основной причиной развития большинства онкологических заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы [72, 73].

Воздействие экзогенных и эндогенных процессов приводит к размножению вируса, при этом процесс переходит из латентной формы в стадию продуктивной инфекции. В данной стадии начинают проявляться клинические симптомы, такие как цитологические изменения, интраэпителиальные неоплазии различных степеней, появление аногенитальных папиллом. Известны две основные формы внутриклеточного состояния вируса: внехромосомная (эписомальная), которая не приводит к хромосомным нарушениям внутри клетки и тем самым не участвует в образовании онкологических поражений, и внутрихромосомная (интрасомальная), которая, наоборот, встраивается в геном клетки и способна приводить к озлокачествлению.

В настоящее время роль папилломавирусной инфекции в развитии CIN I, II, III широко изучена, установлены типы ВПЧ, наиболее чаще встречающиеся при данной патологии. Так, исследования Международной ассоциации по биологическому изучению рака шейки матки показывают, что вирус папилломы человека (преимущественно 16-го и 18-го типов) содержится в 97 % образцов препаратов [1].

Вагинальная интраэпителиальная неоплазия (VAIN) – дисплазия плоского эпителия влагалища без инвазии за пределы базальной мембраны - заболевание, представляющее собой редкое и бессимптомное предопухолевое поражение. VAIN может возникать как в качестве отдельного, так и сочетанного поражения с цервикальной и вагинальной интраэпителиальной или инвазивной неоплазией, связанной с ВПЧ. Взаимосвязь с цервикальной интраэпителиальной неоплазией обнаруживается в 65 % наблюдений, с вагинальной интраэпителиальной неоплазией – в 10 % [4].

ВПЧ-инфекции подвержен эпителий шейки матки и влагалища, причем обнаружение вируса во влагалище может предшествовать его обнаружению в шейке матки. Рак шейки матки встречается намного чаще рака влагалища, что еще раз подчеркивает большое значение метапластической ткани зоны трансформации шейки матки для развития ВПЧ-индуцированного рака половых органов [5, 37].

Клиническая особенность поражения влагалища - практически бессимптомное до развития тяжелых инфильтративных поражений течение заболевания, диагноз только в редких случаях устанавливают на ранних стадиях заболевания при получении «аномальных цитологических результатов» и соответственно, проведении дополнительного обследования - расширенной кольпоскопии и «прицельной» биопсии.

VAIN высокой степени тяжести в прошлом веке лечили частичной или полной верхней вагинэктомией в сочетании с гистерэктомией и лучевой терапией [4, 13].

Риск прогрессирования вагинальной интраэпителиальной неоплазии до инвазивного рака влагалища не является незначительным. По данным литературы, вероятность возникновения онкологического процесса влагалища после лечения VAIN II составляет 3,2–5,8 % с временным интервалом от лечения до прогрессирования от 54,6 до 61 месяцев [95].

По данным Jentsche et al., у 6 % пациенток с VAIN в дальнейшем может развиться рак влагалища: все обследуемые пациентки с онкопатологией были ВПЧ-положительными, среди них доминировал VAIN III [94]. Также отмечается, что у пациенток с VAIN III скорость прогрессирования инвазивного заболевания была значительно выше по сравнению с пациентками с VAIN II (15,4 против 1,4 %). В других исследованиях были отмечены еще более высокие показатели прогрессирования HSIL влагалища до инвазивного рака, варьирующиеся от 17 до 20 % [93].

В прошлом веке вагинальные интраэпителиальные неоплазии считались заболеванием женщин после 40 лет, однако в связи с развитием скрининговых программ и ростом числа ВПЧ-позитивных пациенток, данное заболевание всё чаще выявляется у женщин уже после 25 лет [46].

В 2012 году Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) рекомендовал единую двухуровневую терминологию для плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (SIL), ассоциированных с вирусом папилломы человека, вне зависимости локализации процесса в аногенитальной области. Проводится различие между SIL низкого онкогенного риска – LSIL и SIL высокого онкогенного риска – HSIL.

В 2020 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала для обозначения предраковых поражений влагалища использовать ту же терминологию, что и для интраэпителиальных поражений других органов женской репродуктивной системы. Трёхуровневая классификация интраэпителиальных неоплазий широко применима в практике на данный момент. Таким образом LSIL включает в себя VAIN I, а HSIL – VAIN II и VAIN III [85, 86].

Согласно МКБ-10, VAIN подразделяется на VAIN I – слабовыраженная дисплазия влагалища (N89.0), VAIN II – умеренная дисплазия влагалища (N89.1), VAIN III – резко выраженная дисплазия влагалища (N89.2) и дисплазия влагалища неуточненная (N89.3).

Данная классификация гистологически обоснована, т. к. распределяет уровни тяжести патологии в зависимости от глубины инвазии патологического процесса. Для VAIN I характерно развитие атипии в нижней трети эпителиального пласта. Для VAIN II характерно развитие атипии в двух третях эпителиального пласта. VAIN III принято считать тяжелое поражение с атипией по всей толщине эпителия – от базальной мембраны до поверхности.

По клинико-патологическому описанию VAIN классифицируют на 4 формы [7]:

1) VAIN de novo или VAIN изолированная;

2) VAIN, которая ассоциирована с аналогичным интраэпителиальным ВПЧ-поражением вульвы и/или раком вульвы;

3) VAIN, которая ассоциирована с поражением шейки (CIN);

4) VAIN, которая ассоциирована с вирусным ВПЧ- поражением шейки и вульвы.

Тест на ВПЧ оказался положительным у 92 % обследованных пациентов, у которых диагностировали VAIN II–III степени, 84,4 % - с VAIN I степени, 84,6 % - с эпителиальным раком влагалища [7].

Как показали исследования, VAIN чаще всего локализуется в верхней трети влагалища [8, 9]. Поражения VAIN располагались в этой зоне в 55 % наблюдений, в то время как в средней трети локализовались 20 % поражений и в нижней – 3 %. Мультифокальные поражения VAIN встречаются в 61 % наблюдений [10, 38].

К факторам риска развития влагалищной интраэпителиальной неоплазии у ВПЧ-скомпрометированных пациенток относят иммуносупрессивную терапию после трансплантационных операций, а также различные формы иммунодефицита, в том числе ВИЧ-инфекцию [48, 84]. Согласно данным исследователей, VAIN I

диагностируется у 43–53 %, а VAIN II–III — у 13–16 % ВИЧ-позитивных женщин [49, 50, 51]. Этиологическим фактором считают также длительное табакокурение. При исследовании взаимосвязи с курением было установлено, что значительно более высокий риск имеют женщины с ВПЧ-инфекцией, которые курят (41–51 %) VAIN II–III в сравнении с некурящими [52, 53, 54].

ВПЧ-позитивным пациенткам необходимо проводить диагностику влагалищных интраэпителиальных неоплазий, независимо от наличия тела и шейки матки. У пациенток, которые перенесли гистерэктомию, инфицирование ВПЧ достигает 27,8 %. Чаще всего встречаются генотипы 16 -15,8 % и генотип 68 - 4,5 % [11, 12].

Первичной диагностикой является осмотр влагалища в зеркалах. Очаги VAIN характеризуются шероховатой поверхностью, обычно сероватого или розового цвета, они могут быть в виде остроконечных или плоских кондилом.

Для скрининга пациенток используют цитологический метод. Цитологическое исследование не теряет чувствительности у пациенток, которым была проведена гистерэктомии. Это дает реальную высокоинформативную возможность динамического наблюдения после оперативного лечения [15, 16]. Лица, у которых по данным цитологического исследования определяется положительный результат при отсутствии патологии шейки матки, должны быть обследованы на наличие вагинальных поражений. Чувствительность цитологии как метода диагностики составляет 67,5–76,2 %, а в сочетании с ВПЧ-тестированием может достигать 95 % [91].

ВПЧ-тестирование может использоваться как для прогноза персистенции вируса, так и для прогнозирования развития VAIN [17, 39]. ВПЧ-положительные пациентки, даже перенесшие экстирпацию матки по поводу ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний шейки, имеют повышенный риск образования влагалищных интраэпителиальных неоплазий. Таким образом, анализ на ВПЧ у таких пациенток является скрининговым исследованием, которое позволяет прогнозировать заболевание по результатам вирусной нагрузки [55].

При визуальном осмотре во влагалище часто не обнаруживается серьезных идентифицируемых повреждений. Поэтому обследование влагалища с помощью кольпоскопа имеет важное значение. Пациенткам, которых оперировали по поводу CIN, вагиноскопия с использованием раствора уксусной кислоты и раствора Люголя - обязательный метод обследования. Обычно после гистерэктомии, которая была выполнена по поводу CIN, VAIN возникает в складках купола влагалища на 3 и 9 ч – так называемых «ушках» сводов влагалища [16, 18]. Складки влагалища затрудняют обнаружение всех подозрительных участков, поскольку поражения могут быть скрыты как между складками слизистой оболочки влагалища, так и среди рубцово - деформированных тканей купола влагалища. При применении уксусной кислоты VAIN становится ацетобелым с четкими границами и зернистой поверхностью. Наличие атипичных и хрупких сосудов, а также зон поражений с неровной поверхностью и изъязвлениями требует применения дополнительных методов обследования на предмет верификации инвазивных процессов. VAIN может проявляться только в виде йоднегативного эпителия, однако у пациенток в постменопаузе с выраженной атрофией слизистой оболочки влагалища интерпретация йодного теста Шиллера может быть затруднена [92].

Если при проведении вагиноскопии выявляются поражения стенок влагалища, для дифференциальной диагностики требуется проведение биопсии. Гистологическое подтверждение позволяет определить нормальный эпителий, доброкачественные образования, поражение VAIN I и предраковые формы заболевания. Взятие биопсийного материала в верхних двух третях влагалища обычно безболезненно, однако при локализации процесса в нижней трети влагалища требуется местная анестезия из-за большего количества нервных окончаний [40, 41].

Всё большее распространение получает флуоресцентная диагностика влагалищных интраэпителиальных неоплазий. Данный метод не заменяет вагиноскопию, но является информативным дополнительным диагностическим инструментом [70]. Особенные преимущества можно отметить при

множественных поражениях, а также при локализации процесса в областях, где вагиноскопическая оценка затруднена. В частности, данный метод положительно себя зарекомендовал при оценке рубцово-измененного купола влагалища после экстирпации матки. Также данный метод имеет перспективы в диагностике рецидивирующих интраэпителиальных неоплазий после перенесенной брахитерапии [7, 69].

Лечение VAIN зависит от степени поражения и требует мультифакторного подхода. Виды лечения влагалищных интраэпителиальных неоплазий можно подразделить на 4 основные группы: местное лечение, абляция, иссечение и радиационные методы.

Местное лечение применяют к формам поражений стенки влагалища при начальных формах заболевания и при наличии противопоказаний к применению более агрессивных методов лечения. Оно заключается в воздействии на пораженный участок противоопухолевыми и иммуностимулирующими препаратами (фторурацил, имихимод, трихлоруксусная кислота). Местная терапия может быть использована как вспомогательный метод после абляции или иссечения патологической ткани. В литературе описано наблюдение, в котором после проведения лазерной вапоризации при подозрении на рецидивирующий процесс по данным цитологии применялся имихимод. Рецидив заболевания не наблюдался в течение 3 лет после терапии. Однако авторы отмечают необходимость дальнейших исследований применения местной терапии лекарственными средствами при лечении влагалищных интраэпителиальных неоплазий [56].

К методам лечения при помощи абляции пораженных участков влагалища относятся применение CO2-лазера и фотодинамической терапии. Использование лазерных технологий является одним из основных методов лечения легких степеней VAIN, особенно при локализации пораженных участков в своде влагалища, что, без сомнения, также подходит для пациенток, которые перенесли гистерэктомию. К преимуществам лазерной вапоризации можно отнести

универсальность в лечении многоочагового заболевания без ущерба для вагинального эпителия и низкую вероятность осложнений. Эффективность лазерной вапоризации при лечении VAIN варьируется от 50 до 100 % [57, 58]. Авторы отмечают, что лазерная вапоризация характеризуется безопасностью и низкой частотой осложнений, но рекомендуется при лечении пациенток с небольшими участками неоплазии — до 1 см2. Однако частота рецидива заболевания на данный момент остается неизученной [19, 20, 21].

Фотодинамическую терапию активно применяют в лечении CIN различной степени тяжести. Для данной процедуры используется фотосенсибилизатор (10 % раствор 5-аминолевулиновой кислоты), который фокусирует лазерный луч с длиной волны 635 нм и выходной мощностью 80–125 Дж/см^2 на пораженную ткань. Положительными характеристиками данного метода можно считать отсутствие рубцевания ткани влагалища и хороший косметический эффект после лечения [61]. Но фотодинамическая терапия малоэффективна у пациенток после гистерэктомии с локализацией процесса в складках купола влагалища [59, 60].

При высоких степенях VAIN необходимо более глубокое иссечение тканей, для этого больше подходит петлевая электроэксцизия. Преимуществом данного метода является локальное и более точное удаление тканей, которые вовлечены в патологический процесс. Петлевым электродом различного диаметра иссекается слизистая оболочка влагалища и часть подслизистой ткани [22]. Однако стоит учитывать, что данный метод может приводить к тяжелым осложнениям, таким, как повреждение тканей вплоть до перфорации смежных органов и обильные кровотечения в области эксцизионных участков влагалища [62], при этом данный метод является одним из самых распространенных. Рецидивирование процесса при подобном иссечении составляет от 13 до 25 % [42].

Для лечения VAIN также применяют кавитационную ультразвуковую хирургическую аспирацию, но, к сожалению, частота рецидивов при использовании данной методики достигает 50 % [23, 43]. Во время проведения процедуры происходит воздействие на ткань при помощи ультразвуковых волн с

высокой частотностью. Информативность и диагностическая ценность удаленного аспирата коррелирует с данными, полученными при помощи биопсии на дооперационном этапе [63, 64].

В последнее время для лечения VAIN чаще используется фотодинамическая терапия, которую применяют для лечения онкологических заболеваний шейки матки. Но при самых тяжелых формах влагалищных интраэпителиальных неоплазий и наличии противопоказаний к оперативному лечению применяются высокие дозы лучевой нагрузки, которые позволяют снизить рост патологического образования и частоту рецидивов [65]. Однако данный метод, как и другие формы брахитерапии, сопровождается постлучевыми осложнениями, что существенно влияет на качество жизни пациенток [16, 44].

При VAIN III редко требуется повторная операция, когда отдельно удаляют верхнюю треть влагалища, при этом подобные операции остаются актуальными, несмотря на указанные ранее новые методы лечения. Однако данная операция снижает качество жизни пациенткам, которые живут половой жизнью. Вагинэктомия верхней трети достигается технически сложным путем – а именно обязательной дополнительной мобилизацией мочевого пузыря и прямой кишки, а также обязательным этапом выделения и визуализации мочеточников в параметральных и паравагинальных клетчаточных пространствах, поэтому может осуществляться лишь высококвалифицированными хирургами [14]. Ввиду наличия выраженного спаечного процесса в малом тазу, возникшего после проведения гистерэктомии в анамнезе и топографо-анатомических особенностей данная операция может сопровождаться тяжелыми интраоперационными осложнениями (повреждение мочевого пузыря, мочеточников, кишечника с развитием мочевого или калового перитонита, или последующим формированием фистул). В некоторых исследованиях отмечаются преимущества лапароскопического доступа, который включает робот-ассистированную лапароскопическую вагинэктомию [24, 25, 26]. Если сравнивать абляционные и эксцизионные методы лечения, то удаление верхней трети влагалища позволяет удалить всю пораженную ткань

целиком. VAIN часто мультилокальны, при этом обязательное патоморфологическое исследование каждой локации помогает ранней диагностике онкопатологии. Для пациенток, у которых деформирован купол влагалища после гистерэктомии это особенно актуально [27, 45].

При гистологически подтвержденном онкологическом процессе влагалища, а также при подозрении на инвазию в подлежащие ткани и органы и метастазирование, объемы оперативного лечения не подразумевают органосберегающее лечение. Данным пациенткам проводится радикальная вагинэктомия с тазовой лимфодиссекцией. При вагинэктомии удаляется влагалищная трубка целиком, а со стороны наружных половых органов остается лишь мочеиспускательный канал [67]. Частота рецидивов заболевания после тотальной вагинэктомии при карциноме in situ влагалища за 5 лет, по данным авторов, составляет 17 % [66].

В последние десятилетия были проведены многочисленные исследования с целью поиска генетических факторов, связанных с персистирующей ВПЧ-инфекцией и развитием онкологических заболеваний аногенитальной области. Предполагается, что нарушение апоптоза и иммунологической защиты организма играют ключевую роль в восприимчивости и развитии ВПЧ-ассоциированных заболеваний [87]. Эпигенетические процессы, основанные на дифференциальном метилировании, вносят существенный вклад в регуляцию жизненного цикла вируса папилломы. Ген CADM1, влияющий на клеточную адгезию, белки, ассоциированные с созреванием Т-лимфоцитов (MAL), и микро-РНК 124-2 (miR124-2) оказались основными биомаркерами в развитии ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных неоплазий. Данные гены влияют на лежащие в основе биологические изменения и могут быть перспективными маркерами заболеваний [88, 89, 90].

Одним из перспективных направлений в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний является иммунокоррекция, которая имеет значительные успехи в лечении и профилактике многих инфекционных заболеваний. Из всей группы

препаратов особенно оправданным для лечения ПВИ является применение иммуномодуляторов – цитокинов с противовирусной активностью [97, 98, 99].

По классификации Хаитова Р.М., Пинегина Б.В., иммуномодуляторы – лекарственные средства, которые обладают иммунотропной активностью и в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы. Цитокины - основа для создания большой группы как естественных, так и рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов. По мнению авторов, «…иммунокорректоры, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса» [100], т. е. основанием для назначения препарата является клиническая картина, а именно наличие персистирующей ВПЧ-инфекции.

Очевидно, что необходимо изучение целесообразности включения в программу предоперационной подготовки иммуномодулирующих препаратов с противовирусной цитокиновой активностью для снижения вирусной нагрузки и улучшения репарации тканей.

К иммунокорректорам относят Суперлимф, являющийся первым цитокиновым препаратом, который используют для локальной терапии [101, 102]. Противовирусное, противомикробное и противогрибковое действие, стимуляция функциональной активности моноцитов и нейтрофилов, активизация фагоцитоза, выработка противовоспалительных цитокинов, в том числе с противоопухолевой активностью, антиоксидантная активность, ускоренная регенерация и эпителизация раневых дефектов – достоинства данного отечественного препарата, отмеченные многими исследователями [103, 104, 105]. Это послужило поводом для его применения с оценкой эффективности в нашем исследовании.

Остается практически нерешенным вопрос профилактики заболеваемости VAIN у ВПЧ-скомпрометированных пациенток. Простая гистерэктомия считается окончательным методом лечения только цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Но удаление тела и шейки матки у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями не исключает риск возникновения VAIN после

оперативного лечения. Заболеваемость вагинальной интраэпителиальной неоплазией у пациенток с CIN достигает 7,4 % [28, 29].

С 1987 по 2011 гг. в Швеции проходило национальное популяционное когортное исследование. Объектом исследования были 5 млн женщин в возрасте от 20 лет, целью исследования - выявление риска развития вагинального рака у женщин после гистерэктомии. Было следующее разделение на группы: 1) женщины после гистерэктомии (по поводу доброкачественного заболевания матки) без сопутствующей CIN III 2) женщины после гистерэктомии с CIN III/AIS 3) женщины после гистерэктомии по поводу CIN; 4) женщины без гистерэктомии. По итогам исследования обнаружено 898 случаев вагинального рака. У женщин с CIN и перенесенной гистерэктомией в анамнезе показатели заболеваемости раком влагалища составили 51,3 (95 % ДИ 34,4–76,5) на 100 000 человек. У женщин после гистерэктомии частота встречаемости рака влагалища без изученных факторов риска составила 3,65 на 100 000 населения, а у женщин без гистерэктомии – 0,87 на 100 000 населения. В результате этого исследования определено, что, несмотря на проведенную гистерэктомию, рак влагалища встречается у оперированных женщин чаще по сравнению с неоперированными, и особенно часто – у женщин с ВПЧ и CIN в анамнезе.

Авторы резюмируют, что данные результаты наглядно демонстрируют необходимость наблюдения за пациентками, перенесшими гистерэктомию по поводу CIN, в том числе как к заболеванию, ассоциированному с ВПЧ-инфекцией. Одним из выводов исследования является то, что скрининговые методы исследования обязательно должны быть введены для данной категории больных, т. к. вероятность возникновения онкологии влагалища у женщин после экстирпации матки практически вдвое выше, чем у пациенток из общей популяции, не подвергшихся гистерэктомии [75].

В целом, по данным мировой литературы авторы сходятся во мнении, что риск развития вагинальной интраэпителиальной неоплазии, а также рака влагалища значительно повышен (5–40 %) у женщин, которые перенесли

гистерэктомию по поводу ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (рака шейки матки или CIN) [79, 81, 82, 83].

Yu D. et al. в 2021 продемонстрировали результаты ретроспективного анализа клинико-патологических данных и клинических исходов пациенток с влагалищными интраэпителиальными неоплазиями за 7 лет наблюдений. В исследование включено 118 пациенток, которые были разделены на 3 группы по гистологической степени выраженности патологического процесса: VAIN I (30,5 %), VAIN II (41,5 %), VAIN III (28,0 %). У большинства пациенток был подтвержден положительный результат на ВПЧ – 115 (97,5 %). Положительный результат на типы ВПЧ ВКР получен у 84 (71,2 %) пациенток. 42 (35,6 %) пациентки перенесли гистерэктомию до постановки диагноза VAIN, а интервалы между гистерэктомией и постановкой диагноза VAIN составили от 3 до 68 месяцев. Большинство хирургических показаний были связаны с ВПЧ-заболеваниями – 34 (80,9 %), такими, как CIN – 8 (19,0 %), рак шейки матки – 26 (61,9 %). В течение периода наблюдения у 78 (66,1 %) пациенток после первоначального лечения наблюдалась ремиссия заболевания, у 7 (5,9 %) – рецидив. Частота VAIN после гистерэктомии по поводу заболеваний тела и шейки матки, не связанных с ВПЧ, составила 20 % [76].

Schockaert S. et al. еще в 2008 году провели ретроспективное исследование 3030 женщин, наблюдаемых в период с 1989 по 2003 год, с CIN II–III без цитологически подтвержденного VAIN. Ими были обследованы 125 пациенток, перенесших гистерэктомию в течение 6 месяцев после постановки диагноза CIN II или CIN III. У 7 из 94 женщин в группе наблюдения (7,4 %) развился VAIN II–III, в том числе у 2 пациенток был выявлен инвазивный рак влагалища. Интервал между гистерэктомией и постановкой диагноза VAIN составил от 5 до 103 месяцев. Таким образом, авторы приходят к выводу, что гистерэктомия не может рассматриваться в качестве окончательной терапии CIN, поскольку частота последующего VAIN достигает 7,4 % [77]. По данным Пекинской больницы акушерства и гинекологии, частота возникновения VAIN после гистерэктомии из-

за патологии шейки матки составляет 14,8 %. Было доказано, что степень VAIN напрямую зависит от степени CIN и вызывается теми же группами вируса папилломы человека. В исследовании, проведенном He Y. et al. [78], было обследовано 669 пациенток, которые перенесли гистерэктомию по поводу CIN III и инвазивного рака шейки матки. Лишь 15 пациенток подверглись обследованию стенок влагалища и биопсии при проведении кольпоскопии перед гистерэктомией. У 11 из них был диагностирован VAIN II–III (в дальнейшем этим пациенткам была выполнена резекция верхней трети влагалища в рамках гистерэктомии). Частота рецидивов заболевания в культе влагалища через 5 лет после гистерэктомии составила 12,1 %, частота прогрессирования – 4,0 %, частота рецидивирования – 2,0 %. Авторы исследования заявляют о необходимости не только наблюдения за пациентками после экстирпации матки путем скрининговых исследований, но и обязательной биопсии влагалища у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией высокой степени и ранней стадией рака шейки матки [19].

В последнее время активно обсуждают неутешительные результаты малоинвазивной терапии VAIN после гистерэктомии. Предполагают, что атипичный эпителий зачастую может быть недоступен из-за его расположения выше линии швов свода или в углублениях углов свода влагалища [30]. Поэтому встает вопрос о комбинированном лечении VAIN или его профилактике у пациенток с CIN в процессе экстирпации матки. В 2019 году в Великобритании было проведено национальное исследование по лечению вагинальной интраэпителиальной неоплазии. Авторы высказывают мнение о возможности резекции влагалища во время удаления тела и шейки матки у пациенток с VAIN любой степени ввиду сложного послеоперационного ведения таких пациенток [34]. Авторы полагают, принимая во внимание распространенность и заболеваемость VAIN у пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, необходимость проведения исследования о целесообразности профилактической частичной резекции верхней трети влагалища во время гистерэктомии.

По данным авторов, у пациенток после гистерэктомии в патологический процесс интраэпителиальной неоплазии в основном вовлекается верхняя половина влагалища. Локализация процесса в краях культи влагалища достигает 54 %. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что пациентки с CIN в анамнезе требуют регулярного обследования, которое включает в себя цитологический анализ из купола влагалища с целью выявления поражений слизистой на начальных этапах заболевания [47].

Абдоминальная гистерэктомия многие годы являлась одним из радикальных методов лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, в частности плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности. Такой объем оперативного лечения уменьшал частоту онкологических заболеваний репродуктивной системы у женщин, однако не мог быть применен у пациенток в молодом возрасте. Несмотря на отсутствие тела и шейки матки, данные пациентки нуждаются в скрининговых мероприятиях по поводу ВПЧ-ассоциированных поражений культи влагалища.

Coronel-Brizio P. et al. на основании трехлетнего ретроспективного анализа 41 пациентки, перенесших абдоминальную гистерэктомию по поводу плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени злокачественности, выявили у 7,3 % рецидив заболевания в культе влагалища. Они пришли к выводу, что классическую экстирпацию матки нельзя считать окончательным и безрецидивным вариантом лечения таких пациенток [80]. Требуется разработка технологии оперативного лечения, которая может позволить снизить риск рецидивирования ВПЧ-ассоциированных заболеваний половых органов у женщин. Технология стандартной лапаротомической и лапароскопической гистерэктомии состоит в пересечении и прошивании (коагуляции) круглых маточных связок, собственных связок яичников и мезосальпинсов (воронко- тазовых связок при пангистерэктомии), смещении мочевого пузыря, пересечении и лигировании (коагуляции) маточных сосудов и кардинальных связок до достижения влагалищного свода с последующим отсечением матки с шейкой непосредственно по краю влагалищной трубки прилежащей к шейке матки с коагуляцией или лигированием [68].

В литературе описаны наблюдения рака влагалища после гистерэктомии, которые сложны для диагностики. Guo L. et al. и Cong Q. et al. сообщают, что локализация процесса в углублениях купола влагалища не дает возможности провести адекватную вагиноскопию и затрудняет даже взятие материала для цитологического исследования. В связи с этим процесс диагностировали в стадии, когда поражение влагалища достигало нескольких сантиметров [35, 36]. Эти исследования позволяют сделать вывод, что расширение объема оперативного лечения до резекции стенок влагалища является логичной, но неизученной профилактической мерой.

Таким образом, несмотря на проведенные в последние годы исследования, направленные на оптимизацию лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [106, 109, 110, 12] и использование самых современных методов диагностики и терапии, в том числе фотодинамической терапии [107, 108, 111], проблема далека от разрешения. Это относится и к менее изученной области ВПЧ-поражения – внутриэпителиальным заболеваниям влагалища (VAIN), особенно после гистерэктомии, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования. Распределение обследованных пациенток на группы

Исследование проведено на базе ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского». Оно включило ретро- и проспективный анализы результатов оперативного лечения 176 пациенток с положительным анализом на ВПЧ ВКР, которым было произведено оперативное лечение в объеме экстирпации матки по поводу различных заболеваний тела и шейки матки с 2018 по 2023 год.

Критерии включения в исследование

1. Пациентки, которым планировалось хирургическое лечение в объеме гистерэктомии по различным показаниям (миома матки, эндометриоз, пролапс гениталий, опухоли яичников, заболевания шейки матки) с верифицированным ВПЧ-положительным анализом. Все пациентки прошли до- и послеоперационный скрининг, который подтвердил наличие у них вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР).
2. Согласие пациенток на оперативное лечение и участие в научном исследовании.

Критерии исключения

1. Наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, являющейся противопоказанием к хирургическому лечению.
2. Наличие острых воспалительных заболеваний любой локализации.
3. Наличие онкологических гинекологических заболеваний, а также онкозаболеваний любой другой локализации.

2.2. Дизайн исследования

Одноцентровое ретро-проспективное нерандомизированное контролируемое исследование «наблюдение – контроль», выполненное на базе отделения поликлинического отделения и отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ имени академика В.И. Краснопольского. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1 — Дизайн исследования

В I группу – ретроспективное исследование – было включено 116 пациенток с различными заболеваниями тела и шейки матки и положительным анализом на ВПЧ, которым было произведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии. У всех пациенток I группы (n = 116) собраны анамнестические данные, проведено тщательное изучение амбулаторных карт и стационарных историй болезни; после гистерэктомии проведено тестирование на персистенцию ВПЧ и наличие заболеваний влагалища (ВПЧ ВКР-тестирование, вагиноскопия, цитологическое исследование, биопсия по показаниям).

II группа – проспективное исследование – 60 пациенток с заболеваниями тела и шейки матки и положительным анализом на ВПЧ ВКР, которым планировалось и произведено оперативное лечение в объеме экстирпации матки:

- ✓ IIA группа – 30 пациенток, которым проведена предоперационная медикаментозная подготовка при помощи белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных, обладающего противовирусным и противовоспалительным действием для снижения вирусной нагрузки. Препарат применялся по схеме: 1 суппозиторий (25 ЕД) на ночь вагинально, 20 свечей/курс.
- ✓ IIB группа – 30 пациенток со стандартной предоперационной подготовкой.

После проведения лечения с сопоставимыми локациями и ВПЧ-титрами по критерию «Модифицированная гистерэктомия, с резекцией влагалища и без» пациентки II проспективной группы также были подразделены на подгруппы:

- ✓ IIR подгруппа – 24 пациентки, которым проведена гистерэктомия с резекцией верхней трети влагалища на 1–1,5 см ниже границы шейки матки.
- ✓ IIS подгруппа – 36 пациенток со стандартной методикой, которым проведена классическая гистерэктомия, при которой отсечение влагалища проводилось непосредственно по границе влагалища и шейки матки.

У пациенток проспективной группы обследование проводилось до - и после гистерэктомии (через 2 и 6 месяцев) и включало ВПЧ-тестирование, вагиноскопию, жидкостное цитологическое исследование, биопсию (по показаниям).

В таблице 1 представлены данные о возрасте и репродуктивной функции пациенток I группы (ретроспективное исследование).

Таблица 1 — Возраст и паритет пациенток I группы (ретроспективный анализ 116 ВПЧ-позитивных пациенток после гистерэктомии)

Анамнез	N (%)	M ± S	V, %	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Возраст, лет	116 (100)	51,26 ± 10,07	20,00	50,00 [44,00; 59,00]	(32,00; 74,00)
Беременности	101 (87,07)	2,94 ± 2,39	81,00	2,00 [2,00; 4,00]	(0,00; 18,00)
Роды	97 (83,62)	1,54 ± 0,60	39,00	1,00 [1,00; 2,00]	(1,00; 3,00)
Аборты	56 (48,28)	2,34 ± 2,50	107,00	2,00 [1,00; 3,00]	(0,00; 16,00)
Выкидыши	15 (12,93)	1,07 ± 0,46	43,00	1,00 [1,00; 1,00]	(0,00; 2,00)

Как видно из таблицы 1, средний возраст обследованных пациенток ретроспективной группы с верифицированным ВПЧ ВКР составил 51,26 ± 10,07 лет (медиана возраста – 50 лет, квартили – 44 года и 59 лет, минимальный возраст обследованных – 32 года, максимальный – 74 года).

Данные о сопутствующих экстрагенитальных заболеваниях пациенток I группы представлены в таблице 2. Так, несмотря на достаточно молодой средний возраст пациенток (51 год), экстрагенитальные заболевания имелись у 107 из 116 женщин, что составило 92,2 % (количество наблюдений по нозологии превысило число пациенток за счет имевшихся у одной больной нескольких заболеваний). Наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания (26,5 %), нарушение жирового обмена (НЖО) 1–3 степени (25 %) и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (19,0 %). Хронические заболевания легких имелись у 12 (10,7 %) пациенток – практически у каждой десятой; у 37 из 116 (37,1 %) имелась хроническая никотиновая зависимость.

Таблица 2 — Наличие и характер экстрагенитальных заболеваний у пациенток I группы (ретроспективный анализ 116 ВПЧ-позитивных пациенток после гистерэктомии)

Наличие и характер экстрагенитальных заболеваний	Число наблюдений, абс.	%
Сердечно-сосудистые заболевания	30	26,5
Хронические заболевания ЖКТ	21	18,6
Хронические заболевания легких	12	10,7
Курение (хроническая никотиновая зависимость)	37	37,06
Заболевания молочной железы	16	14,2
НЖО – ожирение 1 степени	12	10,6
НЖО – ожирение 2 степени	13	11,5
НЖО – ожирение 3 степени	4	3,5
НЖО всего	29	25
Заболевания щитовидной железы	13	11,5
Заболевания костно-мышечной системы	13	11,5
Хронические заболевания мочевыделительной системы	12	10,6
Анемия	16	14,2
Кожные заболевания	9	8,0
Сахарный диабет	8	7,1
Заболевания нервной системы	3	2,7
Носительство вируса иммунодефицита человека	2	1,8
Всего пациенток с наличием экстрагенитальных заболеваний	107	92,2

Как показано в таблице 3, до гистерэктомии ВПЧ ВКР имелся у всех пациенток. Превалировал 16 тип вируса (37,9 %), вирусная нагрузка (ВПЧ-титр) до операции была очень высокой и составила 5,42 ± 1,18 Lg (копий/образец), медиана – 5,35, квартили 4,57 и 6,57, min 3,60, max 6,80 Lg (копий/образец).

ВПЧ ВКР-ассоциированные заболевания шейки матки (CIN I–CIN III) до гистерэктомии имелись у 69 (59,5%) пациенток.

В таблице 3 представлены анамнестические данные пациенток II группы (проспективной), средний возраст обследованных которых составил 52,02 ± 10 лет. Медиана возраста – 50 лет, квартили – 44 года и 60 лет, минимальный возраст обследованных – 36 лет, максимальный – 76 лет.

Таблица 3 — Возраст и паритет пациенток II группы (проспективное исследование 60 ВПЧ-позитивных пациенток с заболеваниями тела и шейки матки, которым проведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии)

Анамнез	N (%)	M ± S	V, %	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Возраст, лет	60 (100,00)	52,02 ± 10,12	19,00	50,00 [44,75; 60,00]	(36,00; 76,00)
Коитархе, лет	60 (100,00)	18,48 ± 1,69	9,00	18,00 [17,75; 20,00]	(13,00; 23,00)
Беременности	60 (100,00)	3,13 ± 1,70	54,00	3,00 [2,00; 4,00]	(0,00; 7,00)
Роды	60 (100,00)	1,57 ± 0,79	50,00	2,00 [1,00; 2,00]	(0,00; 4,00)
Аборты	60 (100,00)	1,33 ± 1,34	100,00	1,00 [0,00; 2,00]	(0,00; 6,00)
Выкидыши	60 (100,00)	0,18 ± 0,43	235,00	0,00 [0,00; 0,00]	(0,00; 2,00)

В соответствии с данными, представленными в таблице 4, экстрагенитальные заболевания имелись у 55 из 60 женщин, что составило 91,7 % (количество наблюдений по нозологии также превысило число обследованных женщин за счет наличия у одной больной нескольких заболеваний). Наиболее часто встретились сердечно-сосудистые заболевания (69,5 %), нарушение жирового обмена 1–3 степени (40 %) и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (37,3 %).

Несмотря на относительно молодой средний возраст пациенток (52 года), хронические заболевания легких имелись у каждой десятой (10,3 %), хроническая никотиновая зависимость – у 26 из 60, что составило 43,3 %.

Обращает на себя внимание наличие различных доброкачественных заболеваний молочной железы практически у половины пациенток – 29 (49,2 %), что объясняется их тщательным обследованием перед оперативным лечением, включающим обязательную маммографию, а также наличием гормонозависимых заболеваний (миома, эндометриоз).

Таблица 4 — Наличие и характер экстрагенитальных заболеваний у пациенток II группы (проспективное исследование 60 ВПЧ-позитивных пациенток с заболеваниями тела и шейки матки, которым проведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии)

Экстрагенитальные заболевания, N = 60	**Число наблюдений, абс.**	**%**
Сердечно-сосудистые заболевания	41	69,5
Хронические заболевания ЖКТ	22	37,3
Хронические заболевания легких	6	10,3
Курение (хроническая никотиновая зависимость)	26	43,3
Заболевания молочной железы	29	49,2
НЖО – ожирение 1 степени	17	28,8
НЖО – ожирение 2 степени	5	8,5
НЖО – ожирение 3 степени	2	3,4
НЖО всего	24	40
Заболевания щитовидной железы	15	25,4
Заболевания костно-мышечной системы	14	23,7
Хронические заболевания мочевыделительной системы	10	16,9
Анемия	7	11,9
Кожные заболевания	4	6,8
Сахарный диабет	2	3,4
Заболевания нервной системы	1	1,7
Носительство вируса иммунодефицита человека	1	1,7
Всего пациенток с наличием экстрагенитальных заболеваний	55	91,7

В соответствии с критериями включения в исследование, у всех пациенток второй группы также имелся вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Длительность персистенции ВПЧ ВКР у пациенток II группы составила в среднем 4 года 8 месяцев (медиана – 3 года, квартили 1 год и 7 лет), вариативность – от впервые выявленного ВПЧ ВКР до девятнадцатилетней персистенции вируса. Вирусная нагрузка до лечения также была высокой, ее показатель составил 4,52 ± 1,74 Lg (копий/образец) (таблица 5).

Таблица 5 — Длительность персистенции ВПЧ ВКР и концентрация вируса до лечения у пациенток II группы

	N (%)	**M ± S**	**V, %**	**Me [LQ; UQ]**	**(Min; Max)**
Длительность персистенции ВПЧ ВКР	60 (100,00)	4,87 ± 4,68	96,00	3,00 [1,00;7,00]	(0,00; 19,00)
ВПЧ ВКР средний титр Lg (копий/образец)	60 (100,00)	4,52 ± 1,74	38,00	4,30 [3,08;5,70]	(1,30; 7,70)

2.3. Методы обследования

В работе нами были использованы следующие методы обследования пациенток:

1. Сбор анамнеза, тщательный анализ имеющейся медицинской документации. При сборе анамнеза у пациенток с ВПЧ-инфекцией особое внимание было уделено наличию сопутствующей экстрагенитальной патологии, перенесенным и имеющимся гинекологическим заболеваниям и оперативным вмешательствам, в том числе внутриматочным; особенностям биоценоза влагалища, длительности персистенции ВПЧ, наличию заболеваний шейки матки и особенностям предшествующего лечения.
2. Стандартные клинические и лабораторные методы исследования.

3. Общеклиническое и гинекологическое обследование согласно стандартам оказания медицинской помощи.
4. Кольпоскопия, вагиноскопия. Осмотр и оценку состояния эпителия слизистой шейки матки, влагалища и вульвы проводили с помощью кольпоскопа «Leisegang» (Германия) при увеличении в 15 раз, а с помощью видеоприставки документировали полученные кольпоскопические картины. При проведении кольпоскопии слизистую шейки матки осматривали без обработки и с последующей обработкой 3 % раствором уксусной кислоты, затем 2 % водным раствором Люголя. При этом оценивали следующие параметры: цвет и поверхность эпителия, характер сосудистого рисунка, локализацию и характер стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителиев, наличие и форму желез, реакцию на раствор уксусной кислоты и раствор Люголя, определение границ патологического образования. Кроме того, определяли зоны для прицельного взятия материала для цитологического исследования и биоптатов для гистологического исследования. При выявлении при цитологическом исследовании соскобов с шейки матки аномальных цитологических анализов, проводилась кольпоскопия динамической спектральной визуализацией (DySIS-кольпоскопия). Для описания кольпоскопической картины использовали протокол на основе классификации кольпоскопических терминов, предложенный Номенклатурным комитетом и одобренный на 14-м Всемирном конгрессе Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (2011, Рио-де-Жанейро, Бразилия).
5. ВПЧ-тестирование – определение вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Качественное и количественное определение ДНК ВПЧ в соскобе эпителиальных клеток урогенитального тракта методом ПЦР проводили 14 генотипов высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 генотипы). При

этом результат считали положительным, если в анализируемом образце биологического материала была обнаружена ДНК, специфичная для ВПЧ исследуемых типов, в выявленной концентрации. Выявление материала ДНК, специфичной для ВПЧ ВКР изучаемых типов, в концентрации логарифм (Lg) копий ДНК/105 эпителиальных клеток и более, указывало на положительный результат. Если при анализе биологического материала не было найдено фрагментов ДНК, специфичных для вируса папилломы человека исследованных типов, либо концентрация ДНК возбудителей в образце находилась ниже границы чувствительности теста (менее Lg копий ДНК/105 эпителиальных клеток), это считалось отрицательным тестом.

6. УЗ метод исследования (трансвагинальный). Экспертное ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате Samsung Medison HS70A–RUS с использованием трансвагинального сканирования частотой 4–9 МГц.
7. Молекулярно-биологический метод – цитологическое исследование (жидкостной цитологический анализ). Соскоб для проведения жидкостного цитологического анализа получали с помощью инструмента (Cervix-brush) со съемным наконечником-щеткой. После бережного удаления слизи ватным тампоном щетку аккуратно вводили в эндоцервикс, при этом часть инструмента плотно прижималась к экзоцервиксу. После пяти вращательных движений (именно это количество движений гарантирует максимально полное и нетравматичное получение поверхностно расположенных клеток эндо- и экзоцервикса) щетку помещали в специальный флакон (виалу) с жидким стабилизатором, обеспечивающим фиксацию и позволяющим сохранить морфологическую структуру. Затем в лаборатории биоматериал переносили на предметное стекло в виде монослоя. Все результаты

цитологического исследования оценивали согласно классификации Бетесда (The Bethesda System).

8. Биопсия. Внутриэпителиальные поражения (CIN, VAIN) нередко протекают бессимптомно, и диагноз уточняли путем биопсии из подозрительных участков при наличии «аномальных» цитологических данных кольпо- и вагиноскопии.
9. Гистологическое, иммуногистохимическое исследование
10. Статистический анализ.

Нами разработана карта наблюдения пациенток для внесения всех сведений об анамнезе, результатах объективного обследования и специальных методах исследования до и после проведения оперативного лечения.

Клинико-лабораторные и молекулярно-биологические исследования проведены специалистами клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель – д.м.н. Будыкина Т. С.) Ультразвуковое исследование проводилось специалистами отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель – д.м.н. Чечнева М. А.). Гистологические и иммуногистохимические исследования препаратов выполнены в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель – д.м.н. Баринова И. В.).

2.4. Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11 [1-4].

В рамках статистической обработки данных были поставлены и решены следующие задачи:

1) Оценка полноты и однородности показателей, с расчетом их описательных статистик для всей выборки.

2) Статистический анализ сравнения количественных, бинарных и номинальных показателей по группе «Терапия до операции».
3) Статистический анализ сравнения количественных, бинарных и номинальных показателей по группе «Возрастные группы».
4) Статистический анализ сравнения количественных, бинарных и номинальных показателей по группе «Оперативный доступ».
5) Статистический анализ сравнения количественных, бинарных и номинальных показателей по группе «Резекция».
6) Статистический анализ сравнения количественных, бинарных и номинальных показателей по группе «Тип ВПЧ».
7) Статистический анализ динамики количественных и бинарных показателей по периодам: «До лечения», «2 месяца» и «6 месяцев» (для каждой группы «Терапия до операции»).
8) Однофакторное прогнозирование показателя «ВПЧ обнаружен у пациенток после гистерэктомии».
9) Формирование рисковых классов развития показателя «ВПЧ обнаружен».

Для описания количественных показателей применялись среднее значение и стандартное отклонение в виде «M ± S». На всех графиках для количественных шкал среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные уровни обозначены вертикальными отрезками. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным переменным осуществлялись с помощью непараметрического метода Краскела-Уоллеса. Статистическая значимость различий групп для дихотомических и номинальных шкал определялась при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Анализ зависимых показателей в случае сопоставления двух периодов осуществлялся на основе

непараметрического метода Уилкоксона, в случае сравнения трех и более измерений – при помощи непараметрического теста Фридмана.

Для моделирования бинарных целевых переменных использовались деревья классификации – инструмент, позволяющий прогнозировать вероятности целевых событий в зависимости от соответствующих уровней независимых показателей, а также разделять респондентов на рисковые классы. Данный инструмент удобен, так как предоставляет постепенно изучать эффект влияния отдельных показателей, а также дает возможность реализовать одномерное ветвление для исследования вклада всех показателей и работать с показателями различных типов. Для оценки качества смоделированных деревьев применялся ROC-анализ. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05.

Оценка полноты данных осуществлялась с помощью числа непропущенных данных и их доли в полном объеме в формате «N (%)». Для описания центрального положения и абсолютного разброса данных использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате «M ± S», а для оценки относительного разброса использовался коэффициент вариации V, который характеризует однородность показателя и позволяет сопоставлять однородность разных переменных, независимо от их масштаба и единиц измерения. Для описания структуры данных по каждому показателю использовались медиана и квартили в формате «Me [LQ; UQ]», и минимум и максимум для анализа диапазона колебаний значений переменной в формате «(Min; Max)».

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВПЧ, ХАРАКТЕРА И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ, (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

3.1. Оценка частоты персистенции ВПЧ во влагалище после гистерэктомии (типы, вирусная нагрузка)

В данной главе представлены результаты ретроспективного анализа исходов (наличие ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища) у 116 пациенток с положительным ВПЧ-статусом, которым ранее было проведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии.

Все пациентки прошли тестирование на персистенцию ВПЧ ВКР, вагиноскопию, цитологическое исследование, биопсию по показаниям с целью верификации ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища. Основные показания к проведению хирургического лечения (гистерэктомии) представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Основные показания (наличие и характер гинекологических заболеваний) к проведению гистерэктомии у ВПЧ-инфицированных пациенток I группы

Показания к проведению гистерэктомии, N = 116	**Всего, абс. (%)**	**Число наблюдений, осн./соп. абс**	**Число наблюдений, (%)**
Заболевания шейки матки	69 (59,5)	36/33	31,0 (28,55)
Миома матки	48 (41,4)	36/12	31,0 (10,3)
Эндометриоз матки	11 (12,1)	9/2	7,8 (1,7)
Патология эндометрия (рецидивирующие ГПЭ)	13 (11,2)	13/0	11,2 (0)
Опухоли яичников	11 (9,5)	11/0	9,5 (0)
Опущение и выпадение внутренних половых органов	16 (13,8)	11/5	9,5 (4,3)

Согласно указанным в таблице 6 данным, основными показаниями к радикальному хирургическому лечению (гистерэктомии) у 116 больных являлось наличие симптомных и атипичных миом матки (36), диффузных форм аденомиоза

(9), истинных опухолей яичника (11), тяжелых форм пролапса гениталий (полное и неполное выпадение матки – 11), рецидивирующих и атипических гиперпластических процессов эндометрия (13), а также тяжелых предопухолевых диспластических заболеваний шейки матки, развившихся на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции и прогрессирующих, несмотря на проведенное согласно действующим клиническим рекомендациям обследование и лечение (у 36 пациенток они были основными показаниями к гистерэктомии). Кроме того, имелись также сочетанные гинекологические заболевания.

Как описано ранее, все 116 пациенток имели положительный ВПЧ ВКР-статус. Подробные данные о структуре распределения типов вируса представлены в таблице 7.

Как представлено в таблице 7 и рисунке 2, дооперационный анализ выявил преимущественно сочетанное поражение – два и более типа ВПЧ ВКР у 64 пациенток (55,2 %), при этом чаще всего (в 37,9 % наблюдений) у 44 из обследованных 116 пациенток до операции выделялся 16 тип ВПЧ ВКР, затем – 18 и 31 типы ВПЧ ВКР.

После гистерэктомии 16 тип ВПЧ ВКР персистировал у 17,2 % женщин. При этом сравнение двух групп «Заболевания влагалища нет/есть» по критерию «персистенция ВПЧ ВКР 16 типа после гистерэктомии» показало, что статистически значимое различие обнаружено для показателя «ВПЧ ВКР 16 тип» в группе «Есть заболевания влагалища» по отношению к группе «Нет заболеваний влагалища» (на 58,6 %; $p < 0,0001$). Данные представлены на рисунке 2.

Таблица 7 — Наличие и типы ВПЧ ВКР до гистерэктомии у пациенток I группы

ВПЧ по типам до гистерэктомии	Всего	Доля, %
16 тип изолированно	31	26,7
16, 33, 56 типы	1	0,86
16, 56 типы	1	0,86
16, 31 типы	1	0,86
16, 33, 56, 68 типы	1	0,86
16, 18 типы	1	0,86
16, 31, 52, 58 типы	1	0,86
16, 33, 56 типы	1	0,86
16, 31 типы	1	0,86
16, 58 типы	1	0,86
16, 56, 68 типы	1	0,86
16, 18, 68 типы	1	0,86
16, 33, 68 типы	1	0,86
51, 52, 68 типы	4	3,44
51, 39, 52	3	2,58
51, 52 тип	4	3,44
31, 39 типы	7	6,03
33 тип	7	6,03
31 тип	10	8,62
51 тип	2	1,72
56, 59 типы	5	4,31
56 тип	4	3,44
18 тип	16	13,79
51, 31 типы	9	7,75
18, 39 типы	4	3,44
35 тип	1	0,86
68, 39 тип	6	5,17
31, 39 типы	5	4,31
35,52	3	2,58

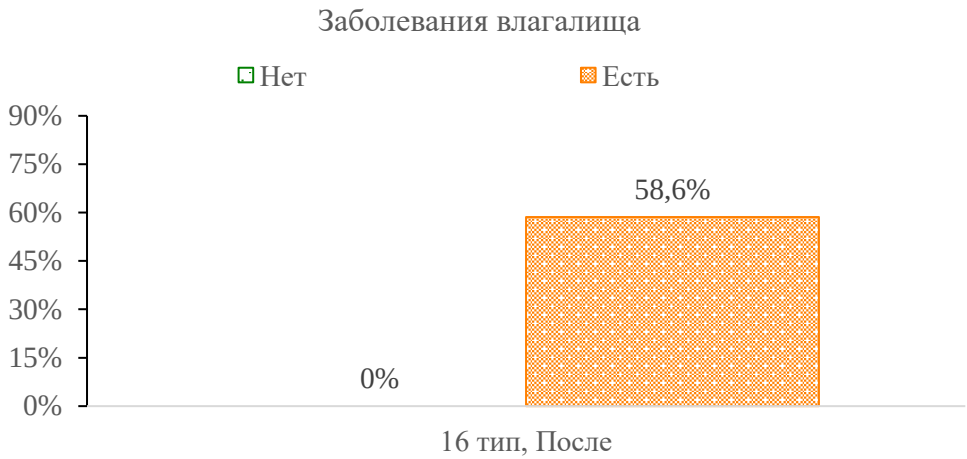

Рисунок 2 — Наличие 16 типа ВПЧ ВКР (%) после гистерэктомии в группах сравнения «Заболевания влагалища»

В таблице 8 и на рисунке 3 представлены результаты статистического анализа сравнения двух групп «Заболевания влагалища» по критерию «Заболевания шейки матки до гистерэктомии».

Таблица 8 — Сравнение групп с наличием и отсутствием заболеваний влагалища после гистерэктомии по критерию «Наличие заболеваний эндометрия и шейки матки у пациенток с ВПЧ-инфекцией»

Заболевания после гистерэктомии	**Заболевания влагалища**		**Всего**	**Уровень P (df = 1)**
	Нет заболеваний влагалища **N = 76 (%)**	**Есть** заболевания влагалища **N = 40 (%)**		
Заболевания эндометрия	11 (14,47)	2 (5,41)	13	0,1563
Заболевания шейки матки	36 (47,37)	33 (82,50)	69	0,0002

Заболевания шейки до операции имелись у 82,5 % пациенток ретроспективной I группы с выявленными заболеваниями влагалища, в то время как у женщин без выявленных заболеваний (с нормальной вагиноскопической картиной – только у 47,37 % (p = 0,0002). Нами установлено статистически значимое различие для показателя «Заболевания шейки матки/влагалища» у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки по отношению к пациенткам без ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки» на 35,1 % (p = 0,0002). Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие заболеваний

шейки матки у пациенток с ВПЧ-инфекцией с высокой степенью достоверности влияет на развитие заболеваний влагалища после гистерэктомии. Для других заболеваний, в частности, патологии эндометрия, такой связи нами не отмечено.

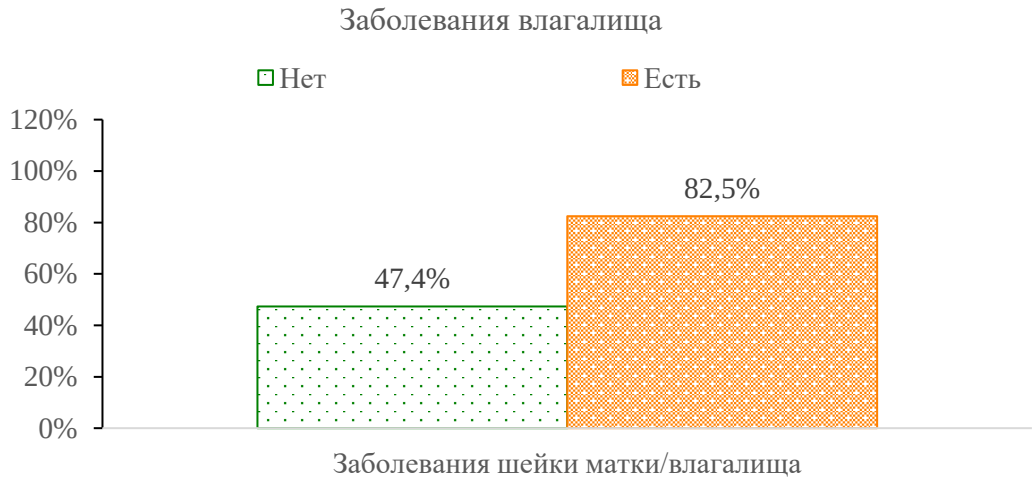

Рисунок 3 — Соотношение ВПЧ ВКР-ассоциированных заболеваний шейки матки и влагалища (CIN и VAIN) у пациенток I группы

Риск – вероятность появления определенного исхода. В нашем исследовании оценивался риск заболеваний влагалища у ВПЧ-скомпрометированных пациенток после гистерэктомии. Относительный риск (ОР) – отношение частоты исходов (заболевания влагалища) среди женщин, на которых оказал влияние изучаемый фактор (например, заболевания шейки матки), к частоте исходов среди обследованных, не подвергавшихся влиянию этого фактора (ВПЧ без заболеваний шейки матки).

Как видно из таблицы 9, оба значения – и нижней, и верхней границы 95 % доверительного интервала (ДИ), находятся по одну сторону от 1, т. е. доверительный интервал не включает 1. Таким образом, можно сделать вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки 0,0003.

Таблица 9 — «Заболевания влагалища» (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск)

Фактор	Заболевания влагалища: частота (риск, %)		Изменение риска (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)	Уровень P
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Заболевания шейки матки (Есть)	6 (13,3)	31 (45,6)	32,3 **(16,8; 47,7)**	3,42 **(1,55; 7,53)**	0,0003

На основании таблицы 9 можно сделать вывод о том, что изучаемый пар аметр (заболевания шейки матки до гистерэктомии у ВПЧ-скомпрометированных пациенток) имеет достоверную статистическую значимость влияния на показатель «Заболевания влагалища после гистерэктомии» с диапазоном уровней рисков до 45,6 %, и, несомненно, является фактором риска.

Нами проанализированы прочие факторы, которые могли оказать влияние на критерий «Заболевания влагалища после гистерэктомии». Как представлено в таблице 10, все рассмотренные показатели – возраст, паритет, статистически значимо не различались в двух сравниваемых группах, т. е. их нельзя расценить как факторы, оказавшие влияние на развитие постгистерэктомических заболеваний влагалища.

Таблица 30 — Сравнительный анализ (возраст, паритет) по критерию «Наличие заболеваний влагалища после гистерэктомии»

Возраст, паритет	Заболевания влагалища		Уровень P
	Нет N = 76	Есть N = 40	
Возраст, лет	51,00 ± 10,14	51,78 ± 10,06	0,7853
Беременности	2,71 ± 1,75	3,42 ± 3,32	0,5079
Роды	1,55 ± 0,59	1,52 ± 0,62	0,7402
Аборты	2,12 ± 1,43	2,68 ± 3,59	0,7414
Выкидыши	1,20 ± 0,42	0,80 ± 0,45	0,1144

3.2. Оценка характера и тяжести заболеваний влагалища после гистерэктомии, выявление преимущественной локализации поражения

Как представлено в таблице 11, нормальная вагиноскопическая картина выявлена только у 76 из 116 пациенток, включенных в исследование, что составило 65,5 %. Более подробные данные о структуре заболеваний влагалища (VAIN I, II, III, карцинома) приведены в таблице 11.

Таблица 41 — Структура и тяжесть заболеваний влагалища (VAIN, карцинома) у ВПЧ-инфицированных пациенток (ретроспективный анализ 116 наблюдений после гистерэктомии)

Заболевания влагалища	Всего	Доля, %
Нет заболеваний	76	65,5
Заболевания влагалища	40	34,5
VAIN I	31	26,7
VAIN II	5	4,3
VAIN III	2	1,7
VAIN всего	38	32,8
Карцинома влагалища	2	1,7

У 40 (34,5 %) пациенток с персистенцией ВПЧ ВКР выявлены интраэпителиальные поражения влагалища: VAIN 1 степени у 31 (26,7 %), 2 степени – у 5 (4,3 %), 3 степени – у 2 (1,7 %), и даже онкопатология (карцинома влагалища) выявлена у 2 (1,7 %) пациенток.

Изучение степени тяжести VAIN в зависимости от вирусной нагрузки ВПЧ ВКР показало следующее: у всех больных с результатом анализа на ВПЧ 16 типа менее 3 х 10*5 Lg (копий/образец). При вирусной нагрузке данного типа ВПЧ более 3 х 10*5 Lg (копий/образец) в 15 % наблюдений выявляли VAIN I, в 10 % – VAIN II, в 15 % – VAIN III.

Также более тяжелые степени VAIN мы наблюдали у пациенток с сочетанной персистенцией ВПЧ 31, 33, 39, 56 типов.

Следует отметить, что заболевания влагалища у всех обследованных нами пациенток протекали бессимптомно, и диагноз (VAIN) установлен только в ходе обследования после выявления аномальной цитологической картины, кольпоскопии и взятия биопсии из участков влагалища, отличавшихся от других участков вагинального эпителия, и имевших шероховатую поверхность, сероватого или розового цвета (35 наблюдений) и реже (у 3 пациенток) вид плоских кондилом.

Выявление преимущественной локализации поражения показало, что «излюбленным» местом (95 %) локализации поражения (VAIN I–III) являлся рубцово-измененный купол влагалища и прилежащая непосредственно к куполу слизистая оболочка влагалища на 3 и 9 часах условного циферблата.

Таки образом, нами проанализированы все основные факторы, которые могли оказать влияние на критерий «Заболевания влагалища после гистерэктомии у ВПЧ-скомпрометированных пациенток», что позволяет сделать следующее заключение: ретроспективный анализ на наличие и характер заболеваний влагалища у 116 пациенток с заболеваниями тела и шейки матки и верифицированным ВПЧ-положительным анализом, которым была проведена гистерэктомия (сроки наблюдения от 2 до 6 лет), выявил дооперационное преимущественно сочетанное поражение – два и более типа ВПЧ ВКР – у 64 (55,2 %) и доминирующее поражение 16 типом ВПЧ ВКР у 37,9 % пациенток. После операции персистировал преимущественно также 16 тип ВПЧ ВКР (17,7 %). Выявлено статистически достоверное значимое различие (на 58,6 %) развития пролиферативных заболеваний влагалища при персистенции ВПЧ ВКР 16 типа ($p < 0,0001$), что еще раз подчеркивает важность профилактической и дополнительной вакцинации против основных штаммов ВПЧ ВКР, включающих 16 тип ВПЧ ВКР. Также наше исследование показало, что на развитие заболеваний влагалища после гистерэктомии достоверно ($p = 0,0002$) влияло наличие ассоциированных с ВПЧ-инфекцией заболеваний шейки матки: интраэпителиальные поражения шейки матки (CIN I–III) имелись у 82,5 % женщин

с выявленными заболеваниями влагалища после гистерэктомии (в группе без заболеваний влагалища – 47,37 %, p = 0,0002) с высоким диапазоном уровней рисков появления интраэпителиальных заболеваний влагалища до 45,6 % (при отсутствии заболеваний шейки матки – 13,3 %): ДИ = 32,3 (16,8; 47,7) %, относительный риск 95 % ДИ – 3,42 (1,55; 7,53), при самом высоком уровне достоверности p = 0,0003. Остальные сравниваемые параметры (возраст, паритет, наличие и характер экстрагенитальной патологии) статистически значимо не влияли на формирование заболеваний влагалища, связанных с ВПЧ ВКР.

Наше исследование также показало очень высокий уровень персистенции ВПЧ ВКР и поражения влагалища после гистерэктомии – 34,5 %: VAIN 1 степени – в 31 случае (26,7 %), 2 степени – в 5 (4,3 %) и 3 степени – в 2 наблюдениях (1,7 %), карцинома влагалища выявлена у 2 (1,7 %) женщин. Следует также отметить бессимптомное течение заболеваний влагалища у всех обследованных нами пациенток. Диагноз (VAIN, онкозаболевания) был установлен только в ходе планового обследования после выявления персистенции ВПЧ ВКР, аномальной цитологической картины и проведения прицельной биопсии из участков, выявленных в ходе вагиноскопии. Преимущественным местом локализации интраэпителиального поражения (VAIN I–III) была верхняя треть влагалища, а именно рубцово-измененный купол влагалища и прилежащая непосредственно к нему слизистая влагалища на 3 и 9 часах условного циферблата – 95%.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ПРОГРАММЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ У ВПЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК. ОЦЕНКА МОДИФИЦИРОВАННОЙ ТЕХНИКИ ГИСТЕРЭКТОМИИ У ВПЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК (ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТОДИКИ)

4.1. Оценка использования природного противовирусного белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных (препарат Суперлимф) у ВПЧ-позитивных пациенток перед гистерэктомией, оценка эффективности и безопасности его применения

В данной главе (проспективное исследование) представлены результаты применения комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов (препарат Суперлимф) в системе предоперационной подготовки у 30 пациенток IIA группы с ВПЧ-инфекцией и заболеваниями тела и шейки матки, которым планировалось и после подготовки проведено оперативное лечение в объеме экстирпации матки. Препарат применялся в суппозиториях (25 ЕД) по схеме: по 1 свече один раз в сутки вечером интравагинально, максимально глубоко, длительность курса составила 20 дней.

Комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов Суперлимф является, по сути, первым отечественным цитокиновым препаратом, который используют для локальной иммунокоррекции. Препарат обладает противовирусным, противомикробным, противогрибковым действием, активирует фагоцитоз, индуцирует противоопухолевую активность макрофагов, улучшает процессы репарации [103, 104, 105].

IIB группу составили 30 пациенток со стандартной предоперационной подготовкой. Для сравнения по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для сравнения по бинарным и номинальным показателям – критерий Хи-квадрат Пирсона.

Результат статистического анализа сравнения основных параметров обеих групп до лечения (таблицы 12 и 13) показал, что в категориях «возраст», «анамнез», «паритет», «характер экстрагенитальной патологии» все показатели статистически достоверно не различались между двумя сравниваемыми группами (противовирусная терапия/без терапии). Наиболее однородные распределения между двумя группами наблюдались по следующим показателям: нарушение жирового обмена, хронические заболевания ЖКТ и сахарный диабет ($p > 0,7111$).

Таблица 52 — Возраст и паритет ВПЧ-позитивных пациенток, направленных на гистерэктомию (сравнение двух групп по критерию «Противовирусная терапия до операции»)

Возраст и паритет ВПЧ-позитивных пациенток, направленных на гистерэктомию	**Предоперационная подготовка**		**Уровень P**
	IIA **Противовирусная терапия N = 30**	IIB **Без терапии N = 30**	
Возраст на момент обращения, лет	53,10 ± 10,00	50,93 ± 10,30	0,3705
Коитархе, лет	18,53 ± 1,80	18,43 ± 1,61	0,3385
Беременности	3,30 ± 1,49	2,97 ± 1,90	0,2055
Роды	1,63 ± 0,72	1,50 ± 0,86	0,2775
Аборты	1,47 ± 1,20	1,20 ± 1,47	0,2301
Выкидыши	0,17 ± 0,38	0,20 ± 0,48	0,9544

Таблица 6 — Наличие и характер экстрагенитальных заболеваний у ВПЧ-позитивных пациенток, направленных на гистерэктомию (сравнение двух групп по критерию «Противовирусная терапия до операции»)

Экстрагенитальные заболевания	Предоперационная подготовка		Всего	Уровень P (df = 1)
	IIA Противовирусная терапия N = 30 (%)	IIB Без терапии N = 30 (%)		
Сердечно-сосудистые заболевания	19 (65,52)	22 (73,33)	41	0,5145
Хронические заболевания легких	1 (3,45)	5 (17,24)	6	0,0846
Курение (хр. никотиновая зависимость)	11 (36,67)	15 (50,00)	26	0,2974
Хронические заболевания ЖКТ	11 (37,93)	11 (36,67)	22	0,9200
Анемия	4 (13,79)	3 (10,00)	7	0,6524
Заболевания костно-мышечной системы	9 (31,03)	5 (16,67)	14	0,1947
Заболевания молочной железы	12 (41,38)	17 (56,67)	29	0,2403
Заболевания нервной системы	0 (0,00)	1 (3,33)	1	0,3214
Заболевания щитовидной железы	3 (10,34)	12 (40,00)	15	0,0089
Кожные заболевания	1 (3,45)	3 (10,00)	4	0,3169
Носительство вируса иммунодефицита человека	0 (0,00)	1 (3,33)	1	0,3214
НЖО 1 степени	9 (31,03)	8 (26,67)	17	0,7111
НЖО 2 степени	2 (6,90)	3 (10,00)	5	0,6687
НЖО 3 степени	0 (0,00)	2 (6,67)	2	0,1572
Сахарный диабет	1 (3,45)	1 (3,33)	2	0,9805
Хронические заболевания почек, мочевыделительной системы	8 (27,59)	2 (6,67)	10	0,0323

В таблице 14 описаны основные заболевания, потребовавшие проведения гистерэктомии у ВПЧ-инфицированных пациенток, с разделением по группам в зависимости от проведения предоперационной терапии с применением комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов.

Таблица 7 — Основные показания к проведению гистерэктомии у ВПЧ-инфицированных пациенток (сравнение двух групп по критерию «Противовирусная терапия до операции»)

Гинекологические заболевания	**Предоперационная подготовка**		**Всего, осн./соп.**	**Всего осн./соп., %**	**Уровень P (df = 1)**
	IIA **Противовирусная терапия N = 30 (%)**	IIB **Без терапии N = 30 (%)**			
Миома матки	22 (75,86)	15 (50,00)	18 /19	30/31,6	0,0400
Эндометриоз	8 (27,59)	6 (20,00)	1/14	1,6/23,3	0,4935
Опухоли яичников			0/4	0/6,6	
Заболевания шейки матки	20 (68,97)	18 (60,00)	32/6	53,3/10	0,4721
Патология эндометрия	5 (17,24)	6 (20,00)	3/8	5/13,3	0,7856
Опущение и выпадение внутренних половых органов	2 (6,90)	4 (14,29)	6/11	10/18,3	0,3635

В таблице 15 представлена структура ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с учетом предоперационной подготовки и типа проведенных операций. Оперативное лечение до исследования проходили 38 (63,3 %) пациенток проспективной группы, при этом эксцизии шейки матки проведены у 16 (26,7 %), конизации – у 26 (43,3 %), из них повторные у 4 (6,7 %).

Сравнение двух групп по критерию «противовирусная терапия / без терапии» в категории «основные показания к проведению гистерэктомии» и «перенесенные операции у пациенток с ВПЧ-инфекцией при дооперационном обследовании» показало, что все основные показатели статистически значимо не различались и группы были сопоставимы.

Таблица 8 — Наличие заболеваний шейки матки и гинекологических операций в анамнезе (сравнение двух групп по критерию «Противовирусная терапия до операции»)

Наличие и характер операций на шейке матке и внутриматочных вмешательств	Предоперационная подготовка		Всего	Уровень P (df = 1)
	IIA Противовирусная терапия N = 30 (%)	IIB Без терапии N = 30 (%)		
Наличие заболеваний шейки матки в анамнезе				
	20	**18**	**38**	
Перенесенные операции				
Эксцизии шейки матки	10 (33,33)	6 (20,00)	16	0,2429
Конизация шейки матки	13 (43,33)	9 (30,00)	22	0,2839
Конизация шейки матки дважды и более	1 (3,33)	3 (10)	4	0,3006
Гистероскопия, РДВ	15 (50,00)	16 (53,33)	31	0,7961
Гистероскопия, РДВ, дважды и более	4 (13,33)	3 (10,00)	7	0,6876

Особенности биоценоза влагалища у пациенток проспективной группы с ВПЧ инфекцией на этапе обследования и подготовки к хирургическому лечению представлены в таблице 16. Отмечено наличие выраженных нарушений и присутствие в биотопе анаэробных бактерий (бактериальный вагиноз 30 %), аэробной патологической флоры (20 %) грибковой флоры (23,3 %) и различных видов ИППП, однако распределение между двумя группами (противовирусная терапия/без терапии) было однородным (таблица 16).

Анализ биоценоза влагалища по характеру патологических изменений показал, что сравниваемые группы IIA и IIB были сопоставимы, только один из восьми показателей – вульвовагинальная атрофия – несомненно, ухудшающий результаты лечения, изначально достоверно различался (все 5 пациенток из группы противовирусной терапии). Все остальные показатели были однородны, при этом наиболее равномерные распределения между группами наблюдались по показателям «вульвовагинальный кандидоз» и «ИППП» (p = 0,5416).

Таблица 9 — Особенности биоценоза влагалища у пациенток с ВПЧ-инфекцией (сравнение двух групп IIA и IIB по критерию «Противовирусная терапия до операции»)

Особенности биоценоза влагалища до операции	Предоперационная подготовка		Всего, N (%)	Уровень P (df = 1)
	IIA Противовирусная терапия N = 30 (%)	IIB Без терапии N = 30 (%)		
Бактериальный вагиноз	7 (23,33)	11 (36,67)	18 (30)	0,2598
Вульвовагинальный кандидоз	8 (26,67)	6 (20,00)	14 (23,3)	0,5416
Аэробный вагинит	4 (13,33)	8 (26,67)	12 (20)	0,1967
ИППП: трихомониаз	1 (3,33)	1 (3,33)	2 (3,3)	1,0000
ИППП: уреаплазма, заболевание	2 (6,67)	2 (6,67)	4 (6,7)	1,0000
ИППП: генит. микоплазмы	1 (3,33)	3 (10,00)	4 (6,7)	0,3006
ИППП: хламидиоз	0 (0,00)	1 (3,33)	1 (1,7)	0,3132
Вульвовагинальная атрофия	5 (17,24)	0 (0,00)	5 (8,3)	0,0174

На основании данных, приведенных в таблице 17, можно сделать вывод о том, что в категории «Колькоскопия» все показатели статистически также достоверно не различались между двумя сравниваемыми группами.

Таблица 10 — Данные кольпоскопии до операции (сравнение двух групп IIA и IIB по критерию «Противовирусная терапия»)

Данные, полученные при кольпоскопии	Предоперационная подготовка		Всего	Уровень P (df = 1)
	IIA Противовирусная терапия N = 30 (%)	IIB Без терапии N = 30 (%)		
Нормальная кольпоскопическая картина	2 (6,6)	14 (46,6)	16 (26,6)	0,1088
Аномальная кольпоскопическая картина	28 (93,4)	16 (53,3)	44 (73,3)	0
Незначительные изменения эпителия (проба с 3 % уксусной кислотой)	6 (6,67)	4 (13,3)	10 (16,6)	1,0000
Выраженные изменения эпителия (проба с 3 % уксусной кислотой)	12 (13,33)	12 (20,00)	24 (40)	0,4884
Наличие йоднегативных участков	24 (26,67)	10 (16,67)	34 (56,6)	0,3472

Так, только у 23 обследованных из 60 (38,3 %) пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией цитологический мазок соответствовал NILM. Поражения легкой степени (LSIL) имелись у 6 пациенток (10 %) – в 3 наблюдениях CIN I и в 3 же CIN II. Поражения тяжелой степени (CIN III или HSIL) выявлены у 32 (53,3 %) женщин, и в структуре сочетанной патологии (опухоли матки и яичников, пролапс гениталий) они стали показанием для гистерэктомии (таблица 14).

До выполнения экстирпации матки в биотопе влагалища нами преимущественно выделялись типы 16ый, 31ый, 52ой и 33ий. Так, ВПЧ 16 типа выявлен у 25 (62,5 %) ВПЧ-инфицированных женщин, 31 типа – у 11 (27,5 %), 52 типа – у 6 (15 %), 33 типа – у 3 (7,5 %). Проспективное исследование типов вирусов, нагрузки и персистенции ВПЧ ВКР до гистерэктомии показало, что, как и у женщин ретроспективного исследования, наиболее часто определялся множественный тип поражения – сочетание двух и более типов ВПЧ ВКР (54 %) при доминирующем поражении 16 типом ВПЧ ВКР (62,5 %). У пациенток с сочетанием двух и более типов ВПЧ ВКР вирусная нагрузка была высокая. Наша задача заключалась в снижении вирусной нагрузки перед гистерэктомией.

Таблица 11 — Длительность персистенции ВПЧ и вирусная нагрузка до лечения (сравнение двух групп IIA и IIB по критерию «Противовирусная терапия»)

Длительность персистенции ВПЧ, концентрация ВПЧ до лечения	**Предоперационная подготовка**		**Уровень P**
	IIA **Противовирусная терапия N = 30**	IIB **Без терапии N = 30**	
Длительность персистенции ВПЧ на момент проведения манипуляции, лет, до лечения	5,38 ± 5,73	4,55 ± 3,97	0,7972
ВПЧ, титр до лечения Lg (копий/образец)	5,33 ± 1,82	4,49 ± 1,84	0,1007
ВПЧ, средний титр до лечения Lg (копий/образец)	4,77 ± 1,74	4,27 ± 1,72	0,3006

На основании таблицы 18 можно сделать вывод о том, что ни длительность персистенции ВПЧ, ни средний титр до лечения (хотя они и были высокими), ни данные кольпоскопии (таблица 17) между двумя сравниваемыми группами до

проведения терапии достоверно не различались, что свидетельствует о том, что обе группы были сопоставимы по показателям для оценки эффективности проведенного лечения.

4.2. Результаты лечения

После лечения в группе IIA (противовирусная терапия) отмечалось заметное снижение вирусной нагрузки по всем типам вирусов, в среднем, в полтора раза (например, по доминирующему 16 типу ВПЧ ВКР с 5,04 до 3,2 Lg (копий/образец). У 5 пациенток, инфицированных 31 и 53 типами ВПЧ ВКР, мы наблюдали полную элиминацию вирусов. Если ВПЧ-титр до лечения составил 5,33 ± 1,82 Lg (копий/образец), а средний титр – 4,77 ± 1,74 Lg (копий/образец) (таблица 18), то после проведенного лечения отечественным белково-пептидным комплексом из лейкоцитов животных он значительно снизился и составил 2,87 ± 2,27 Lg (копий/образец), средний – 2,77 ± 2,20 Lg (копий/образец) соответственно (таблица 19). Каких-либо наблюдаемых или отсроченных побочных явлений, которые связаны с применением препарата, нами не наблюдалось.

Анализ показал, что в группе IIA персистенция ВПЧ ВКР после удаления матки зафиксирована у 26,67 % пациенток, получивших противовирусную терапию, в то время как при стандартной подготовке – у 39,13 % (таблица 20).

Таблица 19 — Средний титр ВПЧ ВКР через 2 и 6 месяцев после гистерэктомии (сравнение двух групп IIA и IIB по критерию «Противовирусная терапия»)

Концентрация ВПЧ через 2 и 6 месяцев после гистерэктомии Lg (копий/образец).	IIA **Противовирусная терапия N = 30**	IIB **Без терапии N = 30**	**Уровень P**
ВПЧ, титр, 2 месяца	1,54 ± 1,98	1,43 ± 2,17	0,7726
ВПЧ, средний титр, 2 месяца	1,49 ± 1,89	1,35 ± 2,04	0,7226
ВПЧ, титр, 6 месяцев	1,03 ± 2,05	1,17 ± 2,15	0,7731
ВПЧ, средний титр, 6 месяцев	0,97 ± 1,88	1,16 ± 2,14	0,7448

Таблица 12 — Наличие ВПЧ ВКР через полгода после гистерэктомии с детализацией по типам (сравнение двух групп IIA и IIB по критерию «Противовирусная терапия»)

Обнаруженные типы ВПЧ	IIA **Противовирусная терапия N = 30 (%)**	IIB **Без терапии N = 30 (%)**	**Всего**	**Уровень P (df = 1)**
ВПЧ обнаружен	**8 (26,67)**	**9 (39,13)**	**17**	**0,3353**
16 тип	3 (10,00)	2 (6,67)	5	0,6404
18 тип	1 (3,33)	3 (10,00)	4	0,3006
31 тип	1 (3,33)	2 (6,67)	3	0,5536
33 тип	3 (10,00)	0 (0,00)	3	0,0756
35 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
39 тип	1 (3,33)	0 (0,00)	1	0,3132
44 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
45 тип	1 (3,33)	2 (6,67)	3	0,5536
51 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
52 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
56 тип	1 (3,33)	1 (3,33)	2	1,0000
58 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
59 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
66 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
68 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000

В таблице 21 приведены результаты анализа данных, полученных при проведении вагиноскопии через 2 месяца после гистерэктомии. Хотя в категории «Вагиноскопия» все показатели между двумя сравниваемыми группами статистически значимо не различались, нормальная вагиноскопическая картина в группе пациенток, получивших противовирусную терапию, отмечалась в 96 % наблюдений, в то время как в группе контроля – только в 80 %.

Таблица 13 — Результаты вагиноскопии через 2 месяца после гистерэктомии (сравнение двух групп IIA и IIB по критерию «Противовирусная терапия до операции»)

Данные вагиноскопии	Терапия до операции		Всего	Уровень P (df = 1)
	Противовирусная N = 30 (%)	Без терапии N = 30 (%)		
Нормальная вагиноскопическая картина	29 (96,7)	24 (80,00)	60	0,0763
Незначительные изменения эпителия (с ацетоуксусной кислотой)	0	3	3	0,3496
Выраженные изменения эпителия (проба с ацетоуксусной кислотой)	1	1	2	0,4274
Наличие йоднегативных участков	0	2	2	0,13458

Фотодинамическая терапия (ФДТ) через полгода после гистерэктомии была применена для лечения у 11,54 % пациенток группы IIB и только у 3,33 % – в группе IIA, получившей противовирусный препарат

Анализ данных, приведенных в таблице 22, свидетельствует о том, что за период наблюдения 2 месяца и полгода после проведенного лечения во второй группе отмечена положительная динамика: если через 2 месяца удовлетворительный цитологический анализ (NILM) отмечен у 50 из 60 (83,3 %) пациенток, то через 6 месяцев – у 55 (91,6 %).

Результаты сравнительного анализа по группам в зависимости от проведения предоперационной подготовки представлены в таблице 23. На основании данных таблицы можно сделать вывод о том, что, хотя по данному показателю (данные онкоцитологии) статистически значимые различия между группами «Противовирусная терапии» и «Без терапии» не обнаружены, однако наблюдение ASCUS в группе без терапии при прочих равных показателях говорит в пользу проведенной терапии.

Таблица 14 — Анализ данных на онкоцитологию у пациенток проспективной группы (60 наблюдений) через 2 и 6 месяцев после гистерэктомии

Данные онкоцитологии (2 месяца после гистерэктомии)	**Всего**	**Доля, %**
NILM	50	83,3
VAIN I	4	6,7
VAIN II-III	2	3,3
ASCUS*	3	5,0
ASCUS и VAIN II-III	1	1,7
Данные онкоцитологии (6 месяцев после гистерэктомии)	**Всего**	**Доля, %**
NILM	55	91,6
VAIN I	2	3,3
VAIN II	2	3,4
ASCUS*	1	1,7
VAIN II	1	1,7
Примечание: *ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) – клетки плоского эпителия с атипией неясного значения. В эту группу входят клетки с патологическими изменениями, которые сходны с воспалительными, репаративными и интраэпителиальными		

Таблица 15 — Анализ данных онкоцитологии у пациенток проспективной группы в зависимости от распределения переменной «Противовирусная терапия до операции» через 6 месяцев после гистерэктомии

Данные онкоцитологии	**Терапия до операции**		**Уровень P, (df = 5)**
	Противовирусная, N = 30 (%)	**Без терапии, N = 30 (%)**	
NILM	28 (93,33)	27 (90,00)	0,4136
VAIN I	1 (3,33)	1 (3,33)	
VAIN II	1 (3,33)	1 (3,33)	
ASCUS	(0,00)	1 (3,33)	
Всего	30 (100)	30 (100)	

Анализ динамики качественных (бинарных) показателей по категории «ВПЧ» по периодам: до лечения, через 2 и 6 месяцев, с разделением на группы в

зависимости от предоперационной подготовки (таблица 24) показал, что для ВПЧ ВКР 16 типа во всех группах наблюдались достоверные изменения между периодами.

Таблица 16 — Анализ динамики качественных (бинарных) показателей в категории «ВПЧ ВКР» по периодам: до лечения, через 2 месяца и полгода после гистерэктомии в зависимости от предоперационной подготовки (противовирусная терапия/без)

Терапия до операции	Тип вируса	Число есть/нет, до лечения	Возрастание/ снижение через 2 месяца, N (%)	Уровень Р, 2 месяца	Возрастание/ снижение через 6 месяцев, N (%)	Уровень Р, 6 месяцев
Без терапии	16 тип	11 / 19	0 (0,0) / -9 (-81,8)	0,0077	0 (0,0) / -9 (-81,8)	0,0077
Противовирусная	16 тип	15 / 15	0 (0,0) / -10 (-66,7)	0,0044	0 (0,0) / -12 (-80,0)	0,0015
Без терапии	18 тип	5 / 25	0 (0,0) / -2 (-40,0)	0,4795	0 (0,0) / -2 (-40,0)	0,4795
Противовирусная	18 тип	2 / 28	0 (0,0) / 0 (0,0)	1,0000	0 (0,0) / -1 (-50,0)	1,0000
Без терапии	31 тип	4 / 26	0 (0,0) / -2 (-50,0)	0,4795	+1 (+3,8) / -3 (-75,0)	0,6171
Противовирусная	31 тип	8 / 22	0 (0,0) / -6 (-75,0)	0,0412	0 (0,0) / -7 (-87,5)	0,0233
Без терапии	52 тип	3 / 27	0 (0,0) / -2 (-66,7)	0,4795	0 (0,0) / -3 (-100,0)	0,2482
Противовирусная	52 тип	6 / 24	0 (0,0) / -6 (-100,0)	0,0412	0 (0,0) / -6 (-100,0)	0,0412

Для показателя «31 тип» в группе, где проводили противовирусную терапию, наблюдались значимые различия в соотношении количества значений «0» (нет) и «1» (есть) между исследованиями через 2 месяца, 6 месяцев и периодом до лечения. Для показателя «52 тип ВПЧ ВКР» в группе IIA также наблюдались значимые различия в соотношении количества значений «0» (нет) и «1» (есть) между значениями показателя через 2 и 6 месяцев и до лечения.

Анализ динамики количественных показателей по категории «ВПЧ титр и средний титр» до лечения, через 2 и 6 месяцев с разделением по группам в зависимости от проведения терапии до операции приведен в таблице 25.

Таблица 17 — Концентрация ВПЧ ВКР по периодам: до лечения, через 2 и 6 месяцев после гистерэктомии (сравнение результатов в группах IIA и IIB «терапия/без терапии»

Терапия до операции	Показатель Lg (копий/образец)	M ± S, до лечения	M ± S (%), 2 месяца	M ± S (%), 6 месяцев	Уровень P
Без терапии	ВПЧ, титр	4,49 ± 1,84	1,43 ± 2,17 (-68,04)	1,17 ± 2,15 (-73,93)	< 0,0001
Без терапии	ВПЧ, средний титр	4,27 ± 1,72	1,35 ± 2,04 (-68,25)	1,16 ± 2,14 (-72,80)	< 0,0001
Противовирусная	ВПЧ, титр	5,33 ± 1,82	1,54 ± 1,98 (-71,11)	1,03 ± 2,05 (-80,68)	< 0,0001
Противовирусная	ВПЧ, средний титр	4,77 ± 1,74	1,49 ± 1,89 (-68,67)	0,97 ± 1,88 (-79,61)	< 0,0001

Исходя из анализа динамики количественных показателей по категории «ВПЧ титр и средний титр» по периодам: «До лечения», «2 месяца» и «6 месяцев»; по группе «Терапия до операции» (таблица 25 и рисунки 4, 5) можно сделать вывод о том, что в рассматриваемый период времени в категории «ВПЧ ВКР» все показатели статистически значимо изменились: показатель «ВПЧ, средний титр» в группе без терапии – в среднем на 3,1 ($p < 0,0001$); показатель «ВПЧ, титр» в группе без терапии – в среднем на 3,3 ($p < 0,0001$). Однако наиболее значимые достоверные изменения обнаружены для показателя «ВПЧ, титр» в группе пациенток, получивших противовирусную терапию – в среднем на 4,3 ($p < 0,0001$).

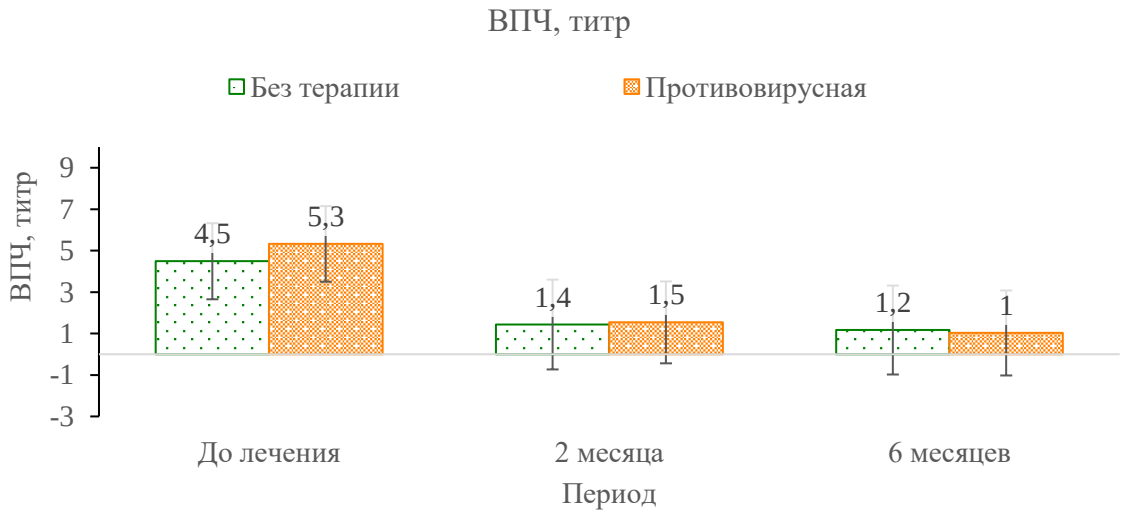

Рисунок 4 – Динамика показателя «ВПЧ, титр» в группе «Терапия до операции»

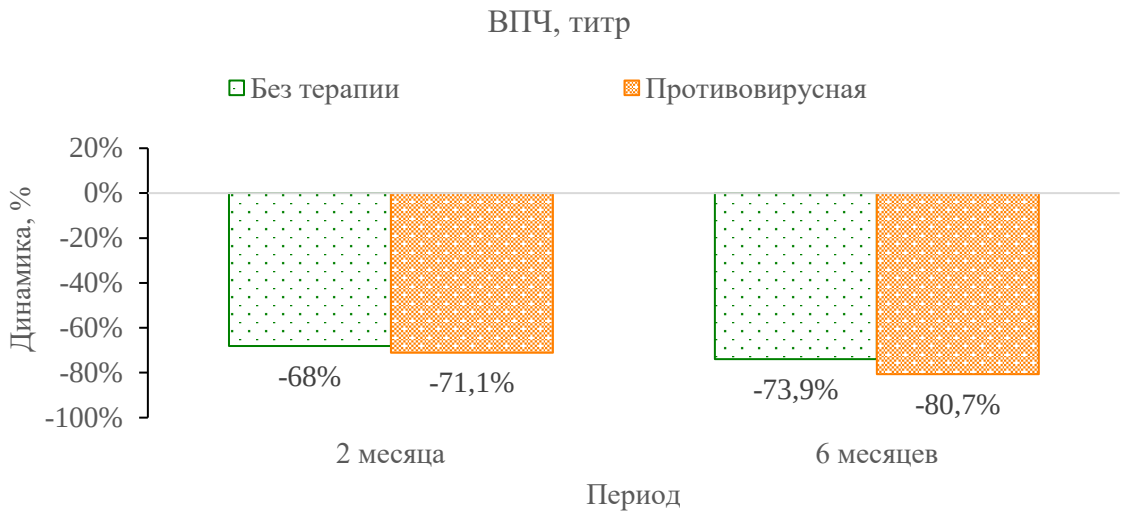

Рисунок 5 — Динамика показателя «ВПЧ, титр» в процентах в группе «Терапия до операции»

Результаты проведенного анализа позволяют сделать следующие выводы: в рассматриваемый период времени в категории «ВПЧ ВКР» все показатели статистически значимо изменились. Достоверные изменения обнаружены для показателя «ВПЧ, средний титр» в группе с противовирусной терапией – в среднем на 3,8 ($p < 0,0001$); для показателя «ВПЧ, титр» в той же группе – в среднем на 4,3 ($p < 0,0001$).

Сравнение результатов по параметру «Оперативный доступ» (таблица 26, рисунок 6) показало, что через 2 месяца после гистерэктомии два из шестнадцати показателей, а именно «ВПЧ обнаружен» ($p = 0,0234$) и «16 тип ВПЧ ВКР обнаружен» ($p = 0,0482$) статистически значимо различались в пользу лапароскопического доступа, что можно объяснить применением монополярных коагулирующих электродов (ножей) при отсечении шейки матки от влагалища, а также использованием полулунного клапана маточного манипулятора для фиксации матки и проведения резекции влагалища в более комфортных условиях и при лучшей визуализации шейки матки, сводов и верхних отделов влагалища.

Таблица 18 — Сравнение результатов (наличие ВПЧ ВКР) через 2 месяца после гистерэктомии по параметру «Оперативный доступ: лапароскопия/лапаротомия»

Наличие и тип ВПЧ	Оперативный доступ		Всего	Уровень P (df = 1)
	Лапароскопия N = 26 (%)	Лапаротомия N = 27 (%)		
ВПЧ обнаружен	7 (28,00)	16 (59,26)	23	0,0234
16 тип	1 (3,85)	6 (22,22)	7	0,0482
18 тип	1 (3,85)	3 (11,11)	4	0,3169
31 тип	1 (3,85)	3 (11,11)	4	0,3169
Положительный край резекции после операции	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000

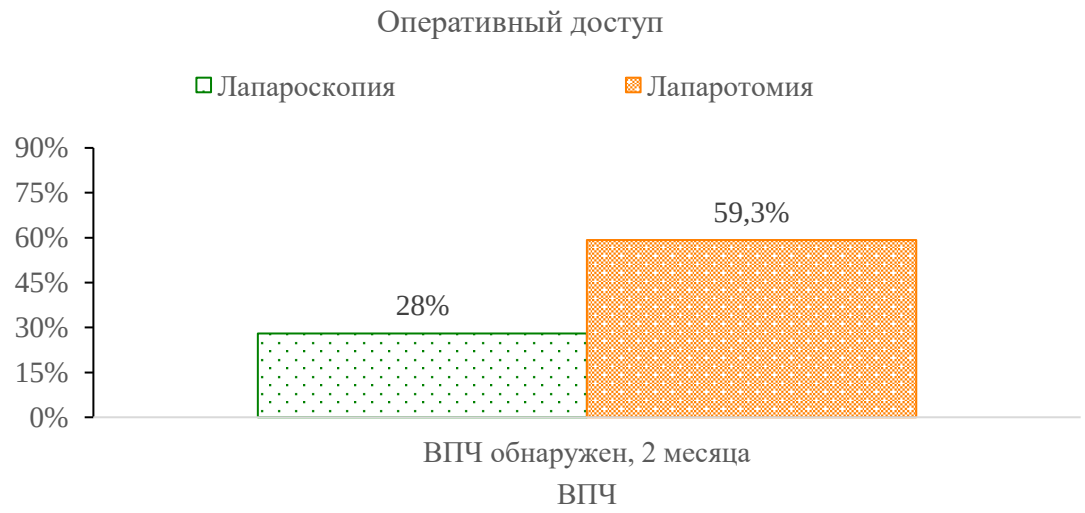

Рисунок 6 — Частота показателя «ВПЧ ВКР обнаружен» через 2 месяца после операции в зависимости от оперативного доступа

Нами определен список из 6 факторов риска по отношению к целевому показателю «ВПЧ ВКР после гистерэктомии обнаружен» (таблица 27).

Таблица 19 – Топ-6 ключевых факторов влияния на целевой показатель «ВПЧ ВКР обнаружен после гистерэктомии» (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск)

Фактор	ВПЧ обнаружен: частота (риск, %)		Изменение риска (95 % ДИ)	Относительный риск (95 % ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
ВПЧ, средний титр (до лечения) ≥ 3,0	1 (7,7)	24 (53,3)	45,6 (25,1; 66,2)	6,93 (1,03; 46,49)	0,0034
ВПЧ, титр (до лечения) ≥ 3,4	1 (8,3)	24 (52,2)	43,8 (22,6; 65,1)	6,26 (0,94; 41,73)	0,0063
ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки CIN I–III	6	31	32,3 (16,8; 47,7)	3,42 (1,55; 7,53)	0,0003
Хронические заболевания ЖКТ (есть)	10 (27,8)	15 (71,4)	43,7 (19,4; 67,9)	2,57 (1,42; 4,65)	0,0014
Вульвовагинальный кандидоз (есть)	15 (34,1)	10 (71,4)	37,3 (9,8; 64,8)	2,1 (1,24; 3,55)	0,0140
Оперативный доступ (лапаротомия)	9 (29,0)	16 (59,3)	30,2 (5,8; 54,7)	2,04 (1,08; 3,84)	0,0204
Возраст на момент обращения, лет ≥ 58,0	14 (34,1)	11 (64,7)	30,6 (3,6; 57,5)	1,89 (1,09; 3,29)	0,0324

Статистически значимыми факторами персистенции ВПЧ ВКР с повышением уровня рисков от 52,2 до 71,4 % явились ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки (CIN I–III), хронические заболевания ЖКТ, ВПЧ средний титр (до лечения) ≥ 3,0 и ВПЧ титр (до лечения) ≥ 3,4. Замыкают список статистически значимые факторы «Возраст на момент обращения, лет ≥ 58,0», «Оперативный доступ (лапаротомия)» и наличие вульвовагинального кандидоза, которые повышают уровень риска с 59,3 до 71,4 %.

По результатам проведенного однофакторного анализа рисков целевого показателя «ВПЧ обнаружен» можно сделать вывод, что тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска «ВПЧ обнаружен» являются ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, хронические заболевания ЖКТ, ВПЧ средний титр ≥ 3,0 и ВПЧ титр ≥ 3,4 с уровнем абсолютного риска обнаружения ВПЧ более 52,2 %. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска персистенции ВПЧ более чем в 2,6 раза.

На рисунке 7 и в таблице 28 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного дерева решений для целевого показателя «ВПЧ обнаружен». Точка отсечения представляет собой оптимальную границу отделения положительного прогноза от отрицательного.

Значение AuROC равное 0,91 говорит о высоком прогнозном качестве смоделированного дерева решений. Если риск ≥ 37,5 %, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе мы будем правильно идентифицировать положительный результат в 87,0 % случаях и в 85,7 % случаях правильно идентифицировать отрицательный результат.

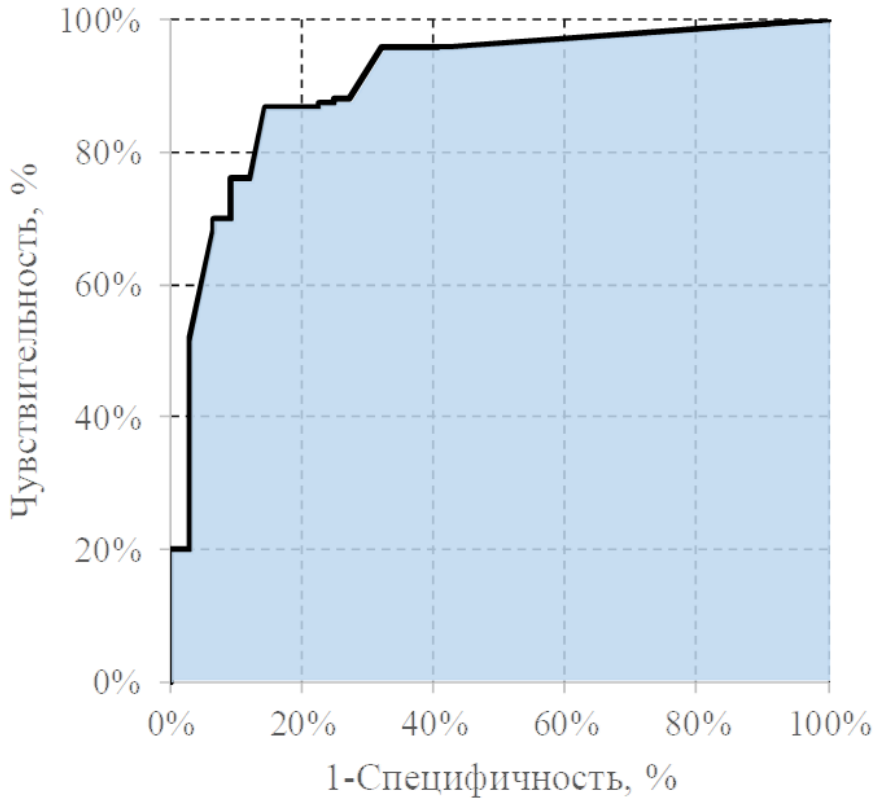

Рисунок 7 — ROC-кривая для целевого показателя «ВПЧ обнаружен»

Таблица 20 — Прогнозные показатели качества построенного дерева решений для целевого показателя «ВПЧ обнаружен»

Точка отсечения	37,5 %
AuROC	0,91

Чувствительность	87,0 %
Специфичность	85,7 %
Эффективность	86,3 %

На основе метода дерева решений для целевого показателя «ВПЧ обнаружен» было выделено 5 рисковых классов с уровнями риска от 5,3 до 92,9 % с помощью следующих четырех влияющих факторов: «ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки», «Хронические заболевания ЖКТ», «Вульвовагинальный кандидоз» и «Открытый оперативный доступ». Высокорисковый класс с уровнем риска 92,9 % определился на основе комбинации факторов «Хронические заболевания ЖКТ (есть)» и «Оперативный доступ – лапаротомия)». Прогностическое качество построенной модели имеет высокий уровень.

4.3. Заключение

Проведенная оценка (типы вирусов, нагрузка) персистенции ВПЧ ВКР до гистерэктомии показала, что чаще всего у пациенток встречался множественный тип поражения – сочетание двух и более типов ВПЧ ВКР (55 %) при доминирующем и очень высоком поражении именно 16 типом ВПЧ ВКР (62,5 %).

ВПЧ-титр до лечения в группе IIA составил 5,33 ± 1,82 (средний титр – 4,77 ± 1,74 Lg (копий/образец). Данные, полученные в результате решения задачи, заключавшейся в оптимизации тактики подготовки ВПЧ-позитивных пациенток перед гистерэктомией путем снижения вирусной нагрузки за счет применения противовирусного препарата, свидетельствуют об эффективности и безопасности его применения: после лечения данным препаратом в группе IIA ВПЧ-титр достоверно снизился и составил 2,87 ± 2,27 Lg (копий/образец), средний титр –

2,77 ± 2,20. Произошло достоверное снижение вирусной нагрузки, в среднем, в полтора раза (например, по доминирующему 16 типу ВПЧ ВКР с 5,04 до 3,2; при некоторых типах (31 и 53 типы ВПЧ ВКР) у пациенток наблюдалась полная элиминация вирусов (5 наблюдений). Эффективность, комплаентность и безопасность применения вагинальных суппозиториев Суперлимф 25 ЕД позволяет рекомендовать их включение в программу дооперационной подготовки пациенток с ВПЧ ВКР. При этом следует отметить не только прямой, непосредственный, но и отдаленный эффект применения препарата – снижение ВПЧ-титра, в среднем, на 3,8; $p < 0,0001$) и 4,3 ($p < 0,0001$) через 2 и 6 месяцев соответственно. Нормальная вагиноскопическая картина через 2 месяца после гистерэктомии (сравнение двух групп по критерию «Терапия до операции»), в группе больных, получивших противовирусную терапию, имелась в 96 % наблюдений, в то время как в группе контроля – в 80 %.

В целом следует отметить, что эрадикация ВПЧ ВКР – чрезвычайно сложная и нерешенная к настоящему времени задача. Несмотря на проведенное с подтвержденным достоверным эффектом лечение и выполненную гистерэктомию, персистенция ВПЧ после гистерэктомии зафиксирована у 26,67 % пациенток, получивших противовирусную терапию (при стандартной подготовке – у 39,13 %), что еще раз доказывает, что гистерэктомия не является окончательным решением для лечения пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией.

Ключевыми статистически значимыми факторами риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии являются:

1) наличие ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки;

2) наличие ВПЧ ВКР высокого титра (≥ 3,4), среднего титра ВПЧ ≥ 3,0,

3) наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта с уровнями абсолютного риска «ВПЧ будет обнаружен» более 52,2 %.

Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии более чем в 2,6 раза. Остальные три фактора – возраст на момент обращения, лет ≥ 58,0 (т. е. косвенно длительность

течения заболевания), 5) оперативный доступ – лапаротомия и 6) наличие вульвовагинального кандидоза – повышают уровень риска с 59,3 % до 71,4.

Таким образом, представленное нами исследование показывает высокий уровень персистенции ВПЧ ВКР после гистерэктомии у ВПЧ-скомпрометированных пациенток: 39,13 % при стандартной подготовке и 26,67 % – у пациенток, получивших противовирусную терапию, и подтверждает целесообразность проведения предоперационной подготовки для улучшения результатов лечения в аспекте профилактики VAIN.

4.4. Клинические наблюдения

1. Пациентка М., 62 года. Данные анамнеза - паритет - беременностей восемь, одни роды. Менопауза в 50 лет. В 2021 г. обратилась в женскую консультацию по поводу миомы матки больших размеров с симптомом быстрого роста в постменопаузе в сочетании с тазовым пролапсом (несостоятельность мышц тазового дна, опущение стенок влагалища, наличие цисто - ректоцеле третьей степени). В программе дооперационного обследования выявлены 16 – ый тип вируса папилломы человека (6,2 Lg (копий/образец) и 31- ый тип (3,8) Lg (копий/образец). Пациентке соответственно плану предоперационной подготовки проведена противовирусная терапия Суперлимфом длительностью 20 дней, при повторном исследовании отмечено достоверное снижение вирусной нагрузки (онкоцитология – NILM). Согласно имеющейся сочетанной патологии и возраста выбран радикальный объем операции – экстирпация матки с придатками, которая была дополнена модифицированной технологией - частичной резекцией верхней трети влагалища и дополнительным укреплением купола влагалища (показания - наличие выраженного пролапса и ВПЧ ВКР – IIR группа). Данные патоморфологического заключения - миома матки больших размеров, эндометриоз тела матки 3 степени, гиперплазия эндометрия без атипии, полипы и воспалительные изменения эндоцервикса. При дальнейшем наблюдении (через

полгода) вирусы папилломы человека не выявлены. Проведена вагиноскопия, цитологическое исследование - NILM, эпителий атрофического типа.

2. Пациентка Г., 58 лет. Из анамнеза - 6 беременностей, двое родов. Менопауза в 54 года. Ранее (за два года до оперативного лечения) в связи с тяжелым интраэпителиальным поражением шейки матки выполнена эксцизия шейки матки, диагностическое выскабливание цервикального канала. При дальнейшем наблюдении (жидкостная онкоцитология) – повторно выявлено интраэпителиальное поражение шейки матки тяжелой степени с высокой вирусной нагрузкой тремя различными типами ВПЧ ВКР [31 (7,6 Lg (копий/образец), 33 (5,9 Lg (копий/образец) и 52 (7,3 Lg (копий/образец)]. При подготовке к хирургическому лечению у пациентки выявлен также тазовый пролапс с формированием цисто - ректоцеле 2 степени. До операции для снижения вирусной нагрузки в течение 20 суток получала препарат Суперлимф в виде вагинальных суппозиториев. Результат: все типы ВПЧ ВКР (31,33,52) повторно выделялись, при этом отмечено снижение концентрации ВПЧ ВКР в 1,5 - 2- 1,8 раз соответственно. Объем операции – экстирпация матки с придатками и частичной (2 см) дополнительной резекцией верхней трети влагалища. Данные патомофологического исследования: эндометриоз тела матки, очаговая стромальная гиперплазия яичников, акантоз и паракератоз, небольшие ретенционные кисты шейки матки: Проведен иммуногистохимическое исследование – выявлена частичная ИГЗ к Р-16 отрицательная реакция клеток эпителиального пласта, КІ-67 позитивная экспрессия клеток метапластического плоского эпителия, базального и парабазального слоя. После модифицированной гистерэктомии обследована на приеме через 2 месяца – положительная динамика - полная элиминация 52 типа ВПЧ ВКР, достоверное снижение титра ВПЧ 31 и 33 типа. Обследована через полгода (вагиноскопия, онкоцитология) - атрофический тип влагалищного эпителия без атипии.

3. Пациентка А., 59 лет. Паритет - четыре беременности, одни роды, три аборта. Менопауза в 50 лет. В анамнезе - аномальные маточные кровотечения,

трехкратно выполнена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием слизистой цервикального канала и полости матки, при последнем исследовании выявлено также тяжелое интраэпителиальное поражение шейки матки (CIN III), выполнена конизация шейки матки. Сопутствующие гинекологические заболевания – миома матки. При осмотре в ГБУЗ МО МОНИИАГ: миома матки, HSIL/CIN III. Дообследована, выявлены 16 тип ВПЧ ВКР (5,9 Lg (копий/образец)) и 52 тип (2,8 Lg (копий/образец), запланировано выполнение пангистерэктомии. Комплекс дооперационной подготовки дополнен пртивовирусным и противовоспалительным препаратом Суперлимф 25 ЕД, суппозитории, 20 свечей/курс, что привело к предоперационному снижению концентрации 16 типа ВПЧ ВКР в 1,3 раза (4,6 Lg (копий/образец), 52 тип ВПЧ ВКР элиминирован (жидкостная онкоцитология повторно - тяжелое интраэпителиальное поражение - HSIL/CIN III). Пациентке выполнена радикальная операция – экстирпация матки с придатками с дополнительной резекцией верхней трети влагалища (на 2 см ниже свода влагалища). Данные патоморфологического анализа свидетельствовали о наличии тяжелого интраэпителиального поражения шейки матки (HSIL/CIN III) с распространением на крипты эндоцервикса передней губы шейки матки и дальнейшим поражением переднего истмического отдела тела матки. Имелась сочетанная патология - гиперплазия эндометрия без атипии, миома матки (стадия гиалиноза), стромальная гиперплазия яичников. Наибольший интерес представило изучение ткани резецированного влагалища. Оно показало наличие на ограниченном участке тяжелого интраэпителиального поражения со всеми его структурными особенностями (рисунок 8). Через полгода наблюдения обнаружен ВПЧ 16 типа (4,2 Lg (копий/образец)). Проведено дообследование, в том числе вагиноскопия, заключение – «аномальная картина», онкоцитология - подозрение на VAIN, по поводу которого выполнен курс фотодинамической терапии с положительным эффектом (NILM).

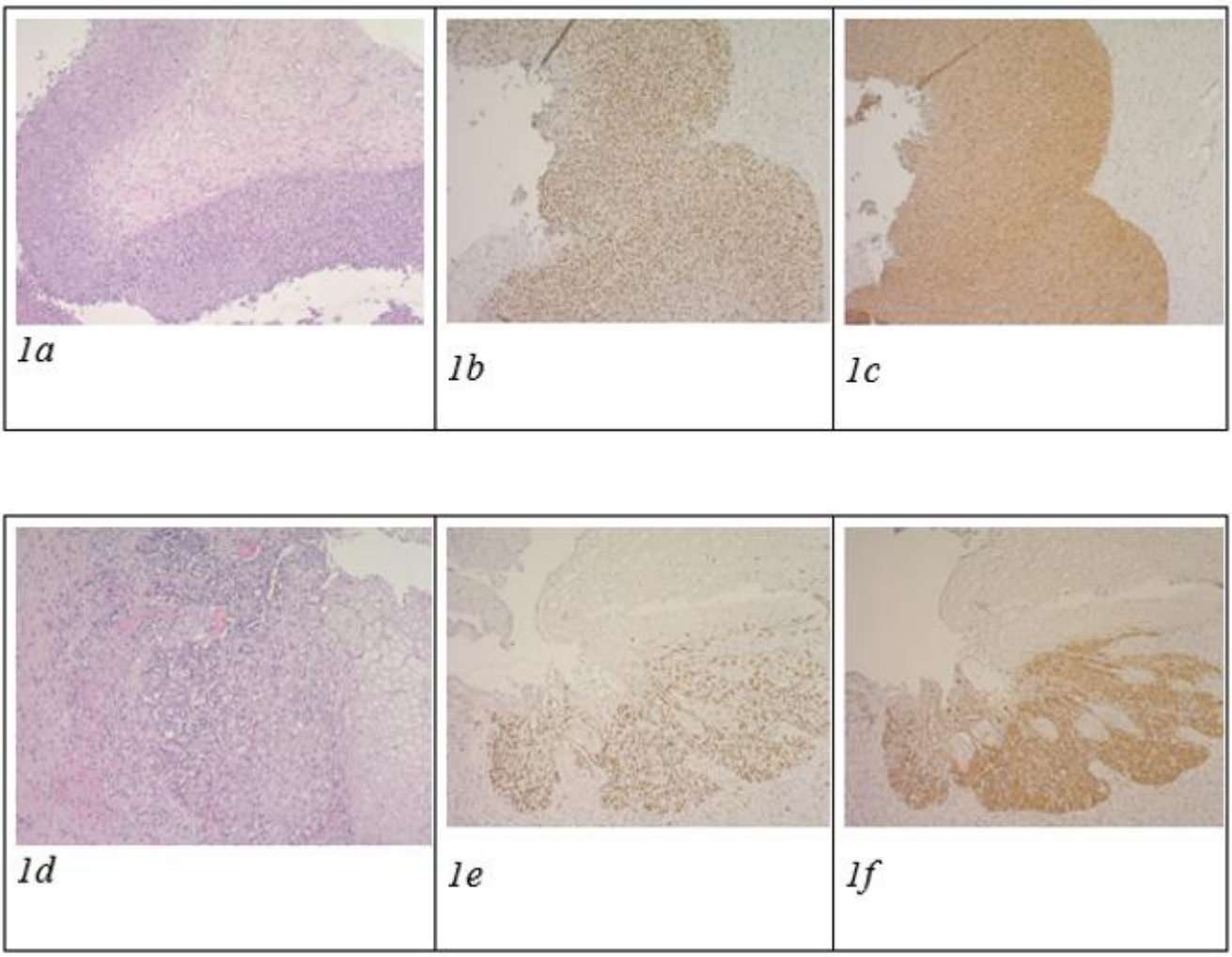

Рисунок 8 — Пациентка А. (3 клинический пример)
1a – шейка матки HSIL/CIN III x 50. Окраска гематоксилином и эозином; 1b – шейка матки HSIL/CIN III, позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами Ki-67 x 100; 1c – шейка матки HSIL/CIN III, позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами p16. X 100; 1d – стенка влагалища: многослойный плоский эпителий неравномерной толщины, на ограниченном участке со структурными особенностями HSIL/CIN III. x50. Окраска гематоксилином и эозином; 1e – стенка влагалища: многослойный плоский эпителий неравномерной толщины, на ограниченном участке со структурными особенностями HSIL/CIN III, позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами Ki-67. X 100; 1f – стенка влагалища: многослойный плоский эпителий неравномерной толщины, на ограниченном участке структурные особенности HSIL/CIN III, позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами p16. X 100

4. **Пациентка Ч.,** 43 -х лет, в анамнезе одни роды. В течение четырех лет наблюдалась по поводу тяжелой дисплазии шейки матки, проведено лечение, в том числе конизация шейки матки, через полтора года обследована - HSIL/CIN III – повторное консервативное лечение, повторная конизация матки. Еще через

полтора года по данным цитологического исследования и биопсии шейки матки - HSIL/CIN III с распространением во множественные крипты. У пациентки имелась сочетанная патология - аномальные маточные кровотечения, хроническая анемия; при обследовании выявлена интралигаментарная миома матки больших размеров с наличием узла 1 типа (с деформацией полости матки). Запланирована и выполнена экстирпация матки с трубами и дополнительной резекцией верхней трети влагалища (1,5 см). Данные патоморфологического исследования свидетельствовали о тяжелом рецидивирующем (в анамнезе две конизации шейки матки) плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки высокой степени тяжести (HSIL/CIN III) на фоне имеющегося хронического цервицита. Пациентка взята на диспансерное наблюдение. Через год после гистерэктомии при исследовании материала, полученного из купола влагалища (жидкостная онкоцитология) диагностировано HSIL/VAIN II–III. При обследовании повторно выявлены ВПЧ ВКР в высокой концентрации: 16-й тип – 6,77 Lg (копий/образец); 33-й тип – 4,07 Lg (копий/образец); впервые выявлен 56-й тип ВПЧ ВКР – 2,18 Lg (копий/образец). Проведена вагиноскопия, выявлена аномальная кольпоскопическая картина, эпителий в куполе ацетобелый с пунктацией и мозаикой. Произведена биопсия стенок влагалища, при патоморфологическом исследовании - VAIN II–III с кондиломатозной поверхностью и лимфогистиоцитарной инфильтрацией подэпителиальных отделов стромы, выраженной экспрессией p16 и Ki67 на всю толщу эпителиального пласта (рисунок 9). Пациентке проведена противовирусная терапия, курс фотодинамической терапии с положительным эффектом, продолжено диспансерное наблюдение.

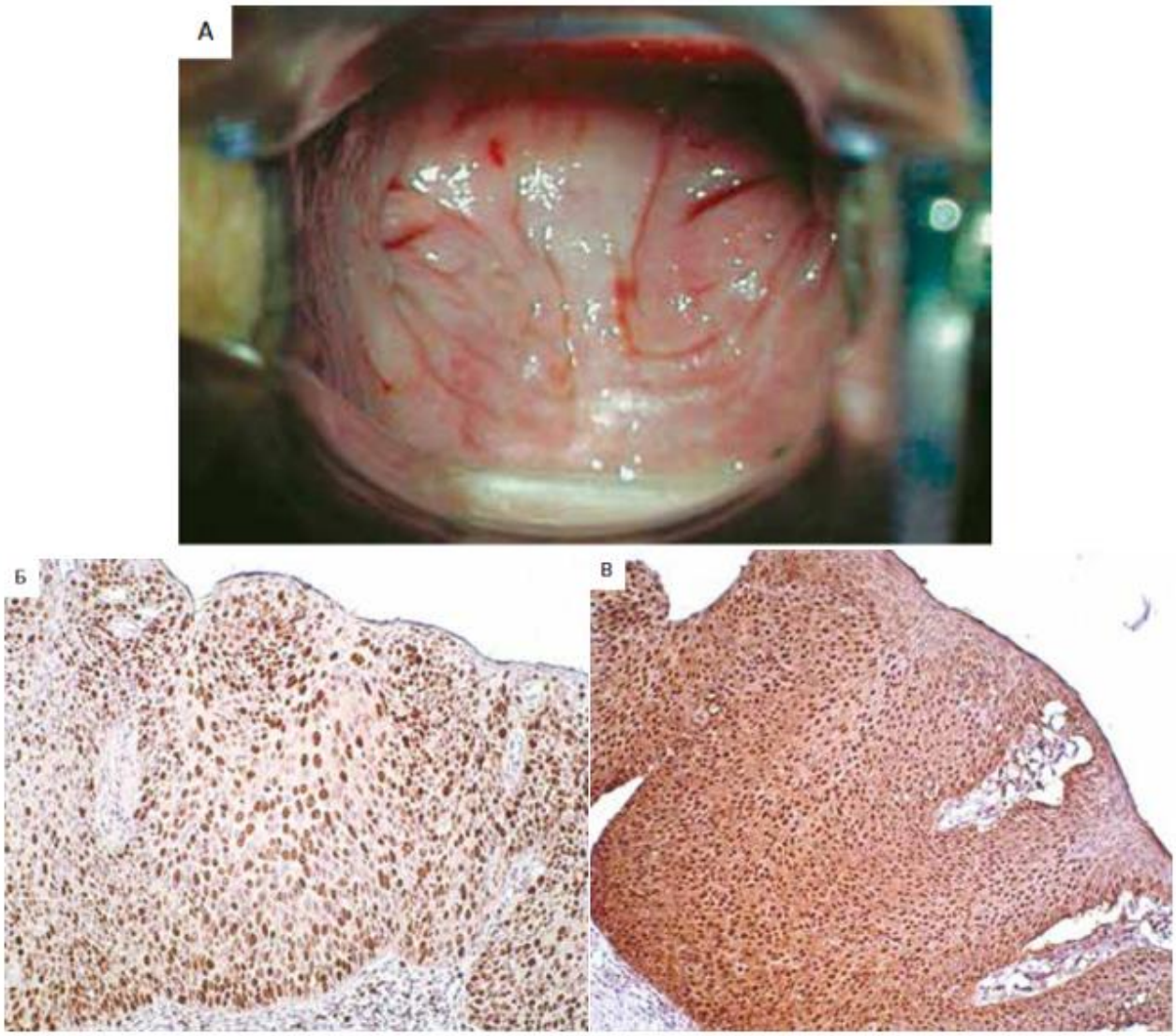

Рисунок 9 — Биоптат влагалища пациентки Ч.
А – VaIN II–III с кондиломатозной поверхностью и лимфогистиоцитарной инфильтрацией подэпителиальных отделов стромы, увеличение × 50, окраска гематоксилином и эозином; Б – позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами Ki-67, увеличение × 100; В – позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами p16, увеличение × 100

5. **Пациентка Б., 48 – ми лет**. Ранее в 2018 г. пациентке проведено радикальное плановое хирургическое лечение по месту жительства (показания – наличие миомы матки больших размеров, эндометриоза тела матки 3 степени, эндометриоидной кисты правого яичника больших размеров). Выполнена гистерэктомия с правой маточной трубой и правым яичником. Данные патоморфологического исследования подтвердили основной диагноз, кроме этого, выявлен «акантоз и паракератоз экзоцервикса, очаговая плоскоклеточная

метаплазия и микрожелезистая гиперплазия эндоцервикса, ретензионные кисты шейки матки», т.е. признаки хронического воспаления шейки матки. Пациентка на наличие ВПЧ ВКР ранее не обследована, цитологическое исследование до операции не проводилось (т.к. ранее не входило в программу стандартного дооперационного обследования перед гистерэктомией). Через 2 года на плановом осмотре у гинеколога по месту жительства выявлено объемное образование купола влагалища неясного генеза, обратилась в ГБУЗ МО МОНИИАГ. Проведено дообследование: УЗ – исследование - опухоль стенки влагалища больших размеров «солидной» структуры. МР- исследование – «солидное» мягкотканое округлое объемное образование, локализующееся в области купола и верхней трети влагалища преимущественно слева на фоне послеоперационных спаечных изменений в полости малого таза. Произведена биопсия опухоли влагалища. Данные патоморфологического исследования - неороговевающая плоскоклеточная карцинома влагалища с распадом (рисунок 10). Пациентка направлена на консультацию в Московский областной онкологический диспансер, начата лучевая терапия.

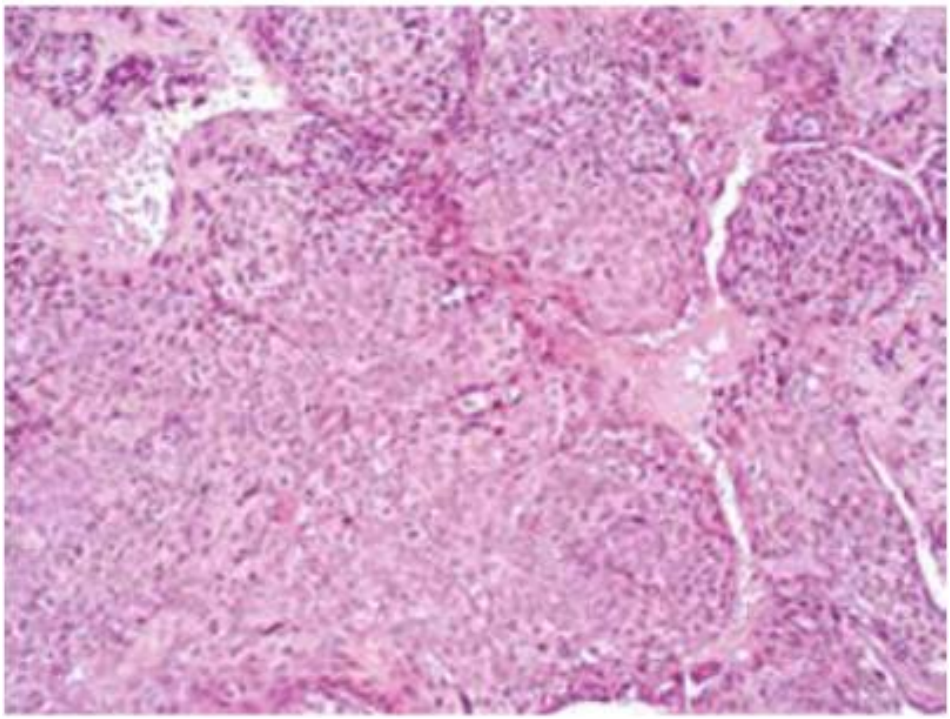

Рисунок 10 — Биоптат влагалища пациентки Б.
Плоскоклеточная неороговевающая карцинома влагалища с распадом. Увеличение × 100.
Окраска гематоксилином и эозином

Данные наблюдения подтверждают трудности эрадикации ВПЧ-ВКР, особенно при продолжительной персистенции вируса, наличии тяжелых поражений шеечного эпителия, прогрессировании заболевания после хирургического лечения (эксцизии, конизации, ампутации шейки матки, особенно при наличии рецидивов) и даже после радикального хирургического лечения (гистерэктомии). Это возможность персистенции ВПЧ ВКР, возможность развития и прогрессирования ВПЧ - ассоциированных интраэпителиальных заболеваний влагалища, в том числе онкологических.

4.5. Результаты применения модифицированной техники гистерэктомии у ВПЧ-позитивных пациенток. Оценка целесообразности и безопасности методики

Для оценки результатов применения предложенной модифицированной методики экстирпации матки у пациенток с ВПЧ ВКР, больные II проспективной группы были подразделены на следующие подгруппы:

- ✓ IIR – 24 пациентки, которым проведена экстирпация матки с резекцией верхней трети влагалища на 1–1,5 см ниже границы шейки матки (рисунок 11).
- ✓ IIS – 36 пациенток со стандартной методикой, которым проведена классическая экстирпация матки, при которой отсечение влагалища проводилось циркулярно у сводов непосредственно по границе влагалища и шейки матки.

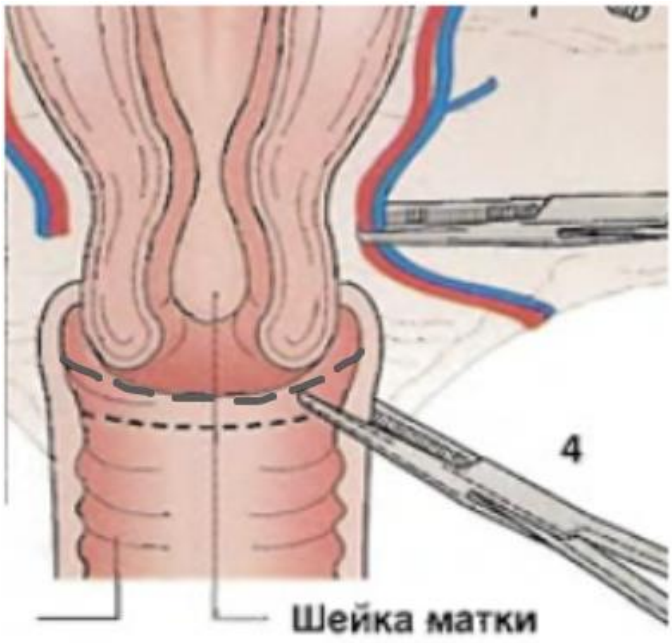

Рисунок 11 — Модифицированная техника гистерэктомии

Модифицированная техника лапаротомической и лапароскопической экстирпации матки с частичной резекцией верхней трети влагалища заключалась в следующем: вначале типично пересекались, прошивались (коагулировались) круглые связки матки, собственные связки яичников и мезосальпинксы (воронко-

тазовые связки при удалении придатков) с обеих сторон. Рассекалась пузырно-маточная складка и вместе с мочевым пузырем смещалась вниз. Прослеживался ход мочеточников с обеих сторон. Пересекались, прошивались или коагулировались пучки маточных сосудов и кардинальные связки матки с обеих сторон с дополнительным пересечением и лигированием (коагуляцией) парацервикальных и паравагинальных тканей на 1,5–2 см ниже границы сводов влагалища, чем при стандартной методике, при тщательном повторном контроле границ мочевого пузыря и прямой кишки, а также топографии мочеточников. Влагалище вскрывалось на 1-1,5 см ниже стандартного уровня. Тело матки с шейкой и резецированной частью влагалища отсекалось. Проводился гемостаз влагалищной трубки, перитонизация параметриев двумя полукисетными швами.

В отличие от стандартной технологии, когда отсечение матки производится циркулярно непосредственно по границе шейки матки и сводов, при данной модификации наряду с одномоментным удалением матки (тела и шейки) осуществлялось дополнительное удаление влагалищной манжеты в области сводов на 1–1,5 см ниже области стандартного отсечения, т. е. наиболее излюбленной и труднодоступной локализации VAIN.

Технологическими особенностями модифицированной технологии являлись: необходимость незначительной дополнительной отсепаровки мочевого пузыря, пересечение и перевязка кардинальных связок с обеих сторон на 1–1,5 см ниже, чем при обычной экстирпации матки. При лапароскопической гистерэктомии для фиксации матки нами использовался полулунный клапан маточного манипулятора для проведения резекции влагалища в более комфортных условиях и при лучшей визуализации шейки матки, сводов и верхних отделов влагалища. Особенное внимание и осторожность при проведении данной операции проявляли в отношении топографии мочеточников.

В данном разделе представлены результаты статистического анализа сравнения всех имеющихся факторов по параметру «Дополнительная резекция влагалища». Для сравнения по количественным показателям использовался

непараметрический критерий Манна-Уитни, по бинарным и номинальным показателям – критерий Хи-квадрат Пирсона. Все основные исходные показатели – возраст, паритет, наличие и характер экстрагенитальных заболеваний у ВПЧ-позитивных пациенток, направленных на гистерэктомию, статистически достоверно не различались между двумя сравниваемыми подгруппами (таблицы 29 и 30).

Таблица 29 — Возраст и паритет ВПЧ-позитивных пациенток со стандартной и модифицированной (с дополнительной резекцией влагалища) методикой гистерэктомии

Возраст и паритет ВПЧ-позитивных пациенток, направленных на гистерэктомию	Техника операции		Уровень P
	IIS – стандартная методика N = 36	IIR – дополнительная резекция N = 24	
Возраст на момент обращения, лет	51,50 ± 9,92	52,79 ± 10,59	0,7510
Коитархе, лет	18,22 ± 1,74	18,88 ± 1,57	0,0650
Беременности	2,97 ± 1,87	3,38 ± 1,41	0,2615
Роды	1,53 ± 0,91	1,62 ± 0,58	0,5490
Медицинские аборты	1,22 ± 1,38	1,50 ± 1,29	0,3074
Самопроизвольные выкидыши	0,14 ± 0,42	0,25 ± 0,44	0,1834

Таблица 21 — Наличие и характер экстрагенитальных заболеваний у ВПЧ-позитивных пациенток, направленных на гистерэктомию (сравнение подгрупп по параметру «Резекция»)

Экстрагенитальные заболевания	Техника операции		Всего	Уровень P (df = 1)
	IIS – стандарт N = 36 (%)	IIR – доп. резекция N = 24 (%)		
Сердечно-сосудистые заболевания	26 (72,22)	15 (65,22)	41	0,5687
Хронические заболевания легких	5 (14,29)	1 (4,35)	6	0,2241
Курение	19 (52,78)	7 (29,17)	26	0,0706
Хронические заболевания ЖКТ	16 (44,44)	6 (26,09)	22	0,1550
Анемия	4 (11,11)	3 (13,04)	7	0,8229
Заболевания костно-мышечной системы	6 (16,67)	8 (34,78)	14	0,1107
Заболевания молочной железы	18 (50,00)	11 (47,83)	29	0,8706

Продолжение таблицы 30

Заболевания нервной системы	1 (2,78)	0 (0,00)	1	0,4201
Заболевания щитовидной железы	13 (36,11)	2 (8,70)	15	0,0183
Ожирение 1 степени	8 (22,22)	9 (39,13)	17	0,1619
Ожирение 2 степени	4 (11,11)	1 (4,35)	5	0,3630
Ожирение 3 степени	2 (5,56)	0 (0,00)	2	0,2501
Сахарный диабет	1 (2,78)	1 (4,35)	2	0,7452
Носительство вируса иммунодефицита человека	1 (2,78)	0 (0,00)	1	0,4201
Кожные заболевания	3 (8,33)	1 (4,35)	4	0,5526
Хронические заболевания почек и мочевыделительной системы	3 (8,33)	7 (30,43)	10	0,0273

В таблицах 29 и 30 отражено, что возраст, паритет, наличие и характер экстрагенитальных заболеваний у ВПЧ-позитивных пациенток в сравниваемых подгруппах перед гистерэктомией (со стандартной и модифицированной, дополнительной резекцией влагалища, методикой гистерэктомии) были сопоставимы для проведения анализа и оценки предложенной методики.

То же самое касается категорий «Наличие и характер гинекологических заболеваний и показаний к хирургическому лечению» и «Хирургические вмешательства на шейке матки», представленных в таблице 31, где все показатели также статистически значимо не различались между двумя сравниваемыми группами. Так, наиболее однородно распределились между двумя группами следующие базовые показатели: «Многократные (две и более) конизации шейки матки» и «Эксцизии шейки матки» ($p > 0,5262$), что очень важно для последующего анализа.

Таблица 22 — Наличие и характер гинекологических заболеваний, послуживших основанием для гистерэктомии, операции в анамнезе (сравнение подгрупп по параметру «Резекция влагалища/без»)

Гинекологические заболевания и наличие операций в анамнезе	IIS — стандарт N = 36, (%)	IIR — доп. резекция N = 24, (%)	Всего осн./соп.	Всего осн./соп. %	Уровень P (df = 1)
Миома матки	19 (52,78)	18 (78,26)	18 /19	30/31,6	0,0484
Эндометриоз матки	7 (19,44)	8 (30,43)	1/14	1,6/23,3	0,3331
Опухоли яичников	2 (8,33)	2 (13,04)	0/4	0/6,6	0,5594
Заболевания шейки матки	20 (55,56)	18 (78,26)	32/6	53,3/10	0,0756
Патология эндометрия	7 (19,44)	5 (17,39)	3/8	5/13,3	0,8434
Несостоятельность мышц тазового дна	4 (11,76)	2 (8,70)	6/11	10/18,3	0,7111
Перенесенные операции					
Эксцизии	10 (27,78)	6 (25,00)	16		0,8116
Конизация шейки матки	10 (27,78)	12 (50,00)	22		0,0801
Конизация многократно	3 (8,33)	1 (4,17)	4		0,5262
Гистероскопия РДВ	18 (50,00)	13 (54,17)	31		0,7517
Гистероскопия РДВ, 2 более раза	2 (5,56)	5 (20,83)	7		0,0709

В категории «Особенности биоценоза влагалища (дооперационное сравнение двух групп в зависимости от типа резекции влагалища) один из восьми показателей, а именно «Вульвовагинальная атрофия», который мог способствовать худшей репарации, до операции достоверно чаще встречался в подгруппе IIR, т. е. с резекцией влагалища (таблица 32). Также следует отметить наличие выраженных дисбиотических изменений практически у всех ВПЧ-скомпрометированных пациенток проспективной группы.

Таблица 23 — Особенности биоценоза влагалища (дооперационное сравнение двух групп переменной по критерию «объем резекции»)

ИППП/нарушение флоры	Техника операции		Всего	Уровень P (df = 1)
	IIS – стандарт N = 36, (%)	IIR – доп. резекция N = 24, (%)		
Бактериальный вагиноз	11 (30,56)	7 (29,17)	18	0,9084
Вульвовагинальный кандидоз	7 (19,44)	7 (29,17)	14	0,3831
Аэробный вагинит	9 (25,00)	3 (12,50)	12	0,2357
ИППП – трихомониаз	1 (2,78)	1 (4,17)	2	0,7691
ИППП – уреаплазма, заболевание	3 (8,33)	1 (4,17)	4	0,5262
ИППП – генит. микоплазмы	4 (11,11)	0 (0,00)	4	0,0910
ИППП – хламидийная инф.	1 (2,78)	0 (0,00)	1	0,4103
Вульвовагинальная атрофия	1 (2,78)	4 (17,39)	5	0,0493

В таблице 33 приведены данные о вирусной нагрузке пациенток до оперативного лечения. На их основании можно сделать вывод о том, что в категории «Длительность персистенции ВПЧ, средний титр до лечения» все показатели в двух сравниваемых группах статистически значимо не различались.

Таблица 24 — Сравнение двух подгрупп (с модифицированной резекцией влагалища и стандартной гистерэктомией) по длительности персистенции ВПЧ и вирусной нагрузке: средний титр до лечения (средние ± среднеквадратичные отклонения)

Показатель	Техника операции		Уровень P
	IIS – стандарт N = 36	IIR – доп. резекция N = 24	
Длительность персистенции ВПЧ на момент проведения манипуляции, лет	4,46 ± 3,88	6,00 ± 6,50	0,5714
ВПЧ-титр, Lg (копий/образец)	4,69 ± 1,94	5,24 ± 1,72	0,2640
ВПЧ – средний титр, Lg (копий/образец)	4,43 ± 1,80	4,65 ± 1,66	0,6399

На основании данных таблицы 34 можно сделать вывод о том, что показатели ВПЧ-титра через 6 месяцев после гистерэктомии статистически значимо не различались в сравниваемых подгруппах, но при этом концентрация вируса у пациенток в подгруппе с модифицированной резекцией была в два раза ниже, чем в подгруппе оперированных по стандартной методике: 0,64 ± 1,66 и 0,62 ± 1,59; 1,40 ± 2,30 и 1,36 ± 2,20 Lg (копий/образец) соответственно.

Таблица 25 — Сравнение подгрупп по вирусной нагрузке через 6 месяцев после стандартной и модифицированной гистерэктомии (средние ± среднеквадратичные отклонения)

Показатель	Техника операции		Уровень P
	IIS – стандарт N = 36	IIR – доп. резекция N = 24	
ВПЧ-титр Lg (копий/образец)	1,40 ± 2,30	0,64 ± 1,66	0,1174
ВПЧ, средний титр Lg (копий/образец)	1,36 ± 2,20	0,62 ± 1,59	0,1130

На основании таблицы 35 и рисунка 12 можно сделать вывод о том, что ВПЧ ВКР персистирует во влагалище даже после гистерэктомии. При сравнении групп наиболее патогенный 16 тип ВПЧ ВКР выявлен у 43,48 % пациенток в группе без резекции и у 28,57 % в группе с резекцией, 18 тип ВПЧ – у 14,29 % и 8,70 % пациенток соответственно. Статистически значимое различие обнаружено для показателя «31 тип» – в подгруппе с модифицированной резекцией отмечено достоверное снижение на 38,5 % (p = 0,0087).

Таблица 26 — Наличие ВПЧ ВКР через 2 месяца после гистерэктомии с детализацией по типам (сравнение подгрупп в зависимости от техники гистерэктомии)

ВПЧ, выявленные типы	Техника операции		Всего	Уровень P (df = 1)
	IIS – стандарт N = 36 (%)	IIR – доп. резекция N = 24 (%)		
ВПЧ обнаружен после гистерэктомии	6 (85,71)	16 (69,57)	22	0,3976
16 тип	2 (28,57)	10 (43,48)	12	0,4809
18 тип	1 (14,29)	2 (8,70)	3	0,6660
31 тип	3 (42,86)	1 (4,35)	4	0,0087
33 тип	2 (28,57)	4 (17,39)	6	0,5173
35 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
39 тип	0 (0,00)	1 (4,35)	1	0,5747
44 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
45 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
51 тип	0 (0,00)	1 (4,35)	1	0,5747
52 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
56 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
58 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
59 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
66 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
68 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000

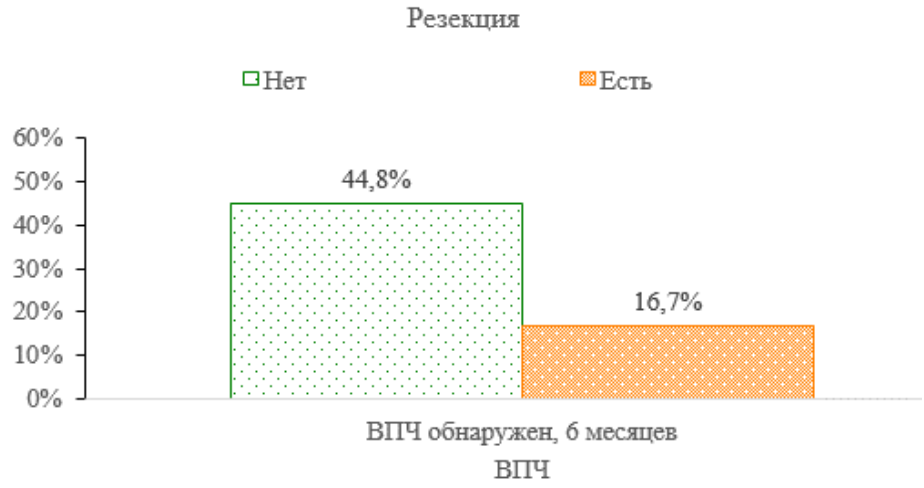

Рисунок 4 — Доля пациенток, у которых ВПЧ обнаружен спустя 6 месяцев после операции», в группах сравнения по объему резекции

На основании данных таблицы 36 и рисунка 12 можно сделать вывод о том, что через 6 месяцев выявлено достоверное снижение числа пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией – вирус выявлен у 16,67 % подгруппы с резекцией влагалища и у 44,83 % в группе без резекции (p = 0,0288).

Таблица 27 — Сравнение двух групп, различающихся техникой резекции, по бинарным показателям через 6 месяцев после операции (наличие ВПЧ ВКР %)

Показатель	Техника операции		Всего	Уровень P (df=1)
	IIS – стандарт N = 36 (%)	IIR – доп. резекция N = 24 (%)		
ВПЧ ВКР обнаружен	13 (44,83)	4 (16,67)	17	0,0288
16 тип	2 (5,56)	3 (12,50)	5	0,3404
18 тип	4 (11,11)	0 (0,00)	4	0,0910
31 тип	3 (8,33)	0 (0,00)	3	0,1468
33 тип	3 (8,33)	0 (0,00)	3	0,1468
35 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
39 тип	0 (0,00)	1 (4,17)	1	0,2168
44 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
45 тип	2 (5,56)	1 (4,17)	3	0,8089
51 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
52 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
56 тип	1 (2,78)	1 (4,17)	2	0,7691
58 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
59 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
66 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000
68 тип	0 (0,00)	0 (0,00)	0	1,0000

Величина кровопотери и продолжительность операции достоверно не различались в группе стандартной и модифицированной операции. Ни в одном из наблюдений не было отмечено массивной кровопотери, а также кровопотери, превышающей физиологическую. Гемотрансфузии (трансфузии эритроцитарной

массы) ни во время операции, ни в послеоперационном периоде не проводились. Интра - и послеоперационных геморрагических (кровотечение, гематомы), гнойно-септических, а также аналогичных осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде (осмотр через 2 и 6 месяцев) не было.

Данные таблицы 37 и рисунка 12 свидетельствуют о том, что в категории «Вагиноскопия» 1 из 4 показателей статистически значимо различается между двумя сравниваемыми группами. Статистически значимое различие обнаружено для показателя «Нормальная вагиноскопическая картина». В группе с модифицированной резекцией данный показатель выше, чем в группе со стандартной методикой (на 19,4 %; p = 0,0396).

Таблица 28 — Данные вагиноскопии через 2 месяца после гистерэктомии (сравнение подгрупп по типу резекции)

Картина вагиноскопии	Техника операции		Всего	Уровень P (df = 1)
	IIS – стандарт N = 36 (%)	IIR – доп. резекция N = 24 (%)		
Нормальная вагиноскопическая картина	29 (80,56)	19 (100,00)	48	0,0396
Незначительные изменения (проба с 3 % уксусной кислотой)	3 (42,86)	0 (0,00)	3	1,0000
Выраженные изменения (проба с 3 %уксусной кислотой)	1 (16,67)	1 (100,00)	2	0,0877
Наличие йоднегативных участков	5 (71,43)	1 (100,00)	6	0,5371

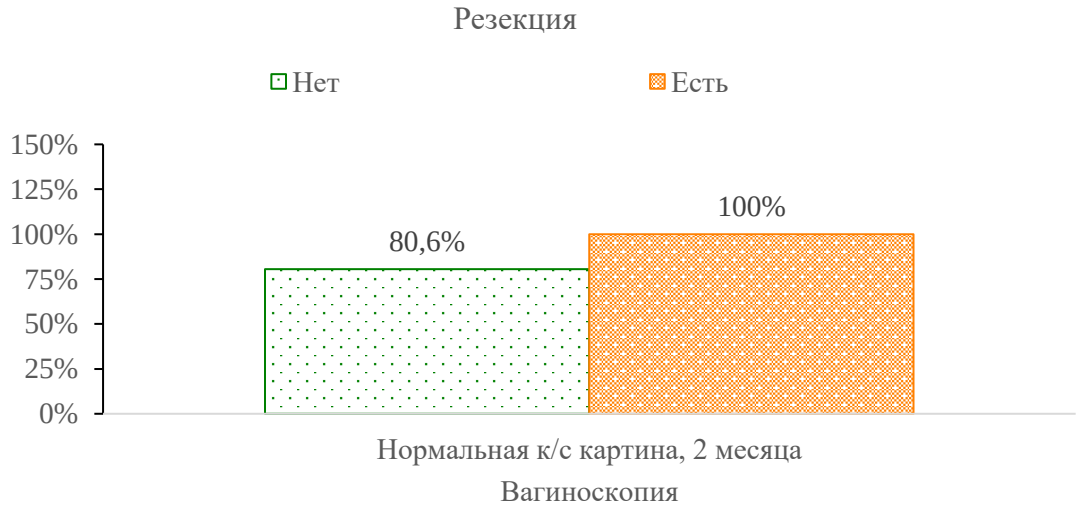

Рисунок 5 — Частота встречаемости показателя «Нормальная к/с картина» через 2 месяца после гистерэктомии в группах сравнения по типу резекции

В таблице 38 приведены данные о течении послеоперационного периода у пациенток сравниваемых групп. На их основании можно сделать вывод о том, что пациенткам со стандартной методикой в послеоперационном периоде чаще требовалось дополнительное лечение (30,56% против 12,5 % в подгруппе с резекцией), в том числе фотодинамическая терапия (9,38 против 4,17 % в подгруппе с резекцией).

Таблица 38 — Результаты наблюдения и лечения пациенток II группы в течение 6 месяцев после гистерэктомии (сравнение подгрупп по типу вмешательства)

Наблюдение и лечение пациенток после гистерэктомии	**Техника операции**		**Уровень P, (df = 1)**
	IIS – стандарт N = 36 (%)	**IIR – доп. резекция N = 24 (%)**	
Только наблюдение, обследование	25 (69,44)	21 (87,50)	0,1052
Терапия	11 (30,56)	3 (12,50)	
В том числе ФДТ	3 (9,38)	1 (4,17)	0,4539

Сравнение результатов анализа «Онкоцитология» между группами с разными техниками резекции через 6 месяцев после гистерэктомии (таблица 39) показало, что показатель NILM был равнозначным (91,67 %) в обеих подгруппах, VAIN I и VAIN II – по 1 наблюдению в каждой группе, ASCUS – 1 наблюдение в группе без расширенной резекции. При этом нужно учесть, что лечение пациенток после стандартной гистерэктомии требовалось и проводилось чаще – в 39,9 % случаев, в том числе ФДТ проведена у 9,38 % (в подгруппе с резекцией влагалища – у 16,7 %, в том числе ФДТ у 4,17 %).

Таблица 39 — Результаты данных онкоцитологии через 6 месяцев после гистерэктомии (сравнение подгрупп по технике операции)

Онкоцитология	**IIS – стандарт N = 36 (%)**	**IIR – доп. резекция N = 24 (%)**	**Уровень P, (df = 5)**
NILM	31 (86,11)	22 (91,67)	0,5070
Атрофический тип мазка	2 (5,56)	(0,00)	
VAIN I	**1 (2,78)**	**1 (4,17)**	
VAIN II	**1 (2,78)**	**1 (4,17)**	
ASCUS	**1 (2,78)**	**(0,00)**	

Таким образом, данные, полученные в результате применения модифицированной техники гистерэктомии у ВПЧ-позитивных пациенток, свидетельствуют об эффективности операции: через 2 месяца после гистерэктомии наиболее патогенный 16 тип ВПЧ выявлен у 43,48 % пациенток в группе со стандартной техникой и у 28,57 % в группе с расширенной резекцией, 18 тип ВПЧ – у 14,29 и 8,70 % пациенток соответственно. Для показателя «31 тип ВПЧ ВКР» - снижение в группе с модифицированной техникой резекции составило 38,5 % (p = 0,0087).

Через 6 месяцев у пациенток с частичной резекцией влагалища персистенция ВПЧ ВКР выявлена достоверно реже (16,67 %, p = 0,0288), чем в группе стандартной гистерэктомии (44,83 %). Статистически значимое различие обнаружено также для показателя «Нормальная вагиноскопическая картина» в группе с расширенной резекцией по отношению к группе, где операция проводилась по стандартной методике (разница 19,4 %; p = 0,0396). Сравнение подгрупп по критерию «результаты анализа на онкоцитологию через 6 месяцев после гистерэктомии показало, что показатель NILM был равнозначным (91,67 %) в обеих подгруппах, VAIN I и VAIN II отмечались в 1 наблюдении в каждой группе, ASCUS – 1 наблюдение в группе стандартной методики, при этом лечение пациенток после стандартной гистерэктомии требовалось и проводилось чаще – в 39,9 %, в том числе ФДТ – у 9,38 % (в подгруппе с резекцией влагалища – у 16,7 % и 4,17 % соответственно).

Простота исполнения, доказанная эффективность, а также небольшие временные затраты и относительная безопасность (отсутствие послеоперационных осложнений в ближайшем и отсроченном послеоперационном периоде) предложенной методики частичной (1–1,5 см) резекции верхней трети влагалища позволяют рекомендовать ее в качестве операции выбора для ВПЧ-скомпрометированных пациенток группы риска персистенции ВПЧ ВКР с факторами риска постгистерэктомических интраэпителиальных заболеваний влагалища, а также у всех пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов.

При этом необходимо отметить, что даже модифицированная (с резекцией влагалища) гистерэктомия, хотя и снижает риск ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища ввиду более адекватной зоны резекции, не может считаться окончательным лечением пациенток с персистирующей ВПЧ- инфекцией, так как полностью не гарантирует отсутствие интраэпителиальных ВПЧ-зависимых заболеваний влагалища в дальнейшем (VaIN I–III, карцинома влагалища), и пациентки нуждаются в дальнейшем наблюдении. Однако после гистерэктомии по модифицированной методике проведение последующих диагностических и лечебных мероприятий более комфортно.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По сведениям Всероссийского центра изучения общественного мнения (2018 г.), о высоком канцерогенном риске вируса папилломы человека слышало менее половины жителей (44 %), о том, что ВПЧ ВКР могут вызвать онкологические заболевания – 39 %. Сведения о том, что ВПЧ ВКР могут персистировать после ампутации шейки матки и даже после полного удаления матки, недостаточно известны многим акушерам-гинекологам, которые считают гистерэктомию панацеей при ВПЧ-инфекции, несмотря на то, что частота обнаружения поражения влагалища VAIN (вагинальная интраэпителиальная неоплазия) после гистерэктомии у ВПЧ-скомпрометированных пациенток, по мировым и отечественным данным, составляет 7,4–39,5 % [1, 2, 12, 27, 38, 63]. По сравнению с другими интраэпителиальными неоплазиями, такими как CIN или VIN (интраэпителиальная неоплазия вульвы), знания про способности VAIN к про- или регрессии крайне скудные [128]. И если в настоящее время роль ВПЧ ВКР в развитии дисплазии шейки матки широко изучена и наиболее патогенные типы ВПЧ ВКР установлены [109, 112, 117], то ассоциация данных вирусов с интраэпителиальными неоплазиями влагалища изучена мало и полученные данные значительно разнятся.

Наше исследование «Оптимизация хирургических методов лечения ВПЧ-позитивных пациенток с заболеваниями тела и шейки матки» – одноцентровое ретро-проспективное нерандомизированное контролируемое исследование вида «наблюдение – контроль» выполнено на базе отделения поликлинического отделения и отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ имени академика В. И. Краснопольского.

Целью исследования было улучшение результатов хирургического лечения у ВПЧ-позитивных пациенток с сочетанными заболеваниями тела и шейки матки путем оптимизации предоперационной подготовки и техники хирургического лечения.

В I группу – ретроспективное исследование – включено 116 пациенток с положительным ВПЧ-статусом, которым произведено оперативное лечение в объеме экстирпации матки (наблюдение в диапазоне 2–6 лет после гистерэктомии). II группа – проспективное исследование – 60 ВПЧ-скомпрометированных пациенток с заболеваниями тела и шейки матки, которым планировалось и проведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии:

- ✓ IIA группа – 30 пациенток, которым была проведена предоперационная отечественным антивирусным белково-пептидным комплексом из лейкоцитов животных;
- ✓ IIB группа – 30 пациенток со стандартной дооперационной подготовкой.

После проведения лечения пациентки II проспективной группы с сопоставимыми ВПЧ-титрами также были подразделены на подгруппы:

- ✓ IIR подгруппа – 24 пациентки, которым проведена экстирпация матки с резекцией верхней трети влагалища;
- ✓ IIS подгруппа – 36 пациенток с классической методикой гистерэктомии.

Первая задача исследования была посвящена оценке частоты персистенции ВПЧ после гистерэктомии (типы, вирусная нагрузка). Ретроспективный анализ данных пациенток с верифицированным ВПЧ-положительным анализом, которым проведена гистерэктомия (сроки наблюдения от 2 до 6 лет), показал, что перед операцией у пациенток было выявлено преимущественно сочетанное поражение (два и более типа ВПЧ ВКР – 55 %) и доминирующее поражение 16 типом ВПЧ ВКР (37,9%). После операции персистировал преимущественно 16 тип ВПЧ ВКР (выделен у 17,7 % женщин). Сравнение двух групп «Заболевания влагалища нет/есть» по критерию персистенции ВПЧ ВКР 16 типа после гистерэктомии показало статистически достоверное значимое различие (на 58,6 %) развития пролиферативных заболеваний влагалища при персистенции именно ВПЧ ВКР 16 типа ($p < 0,0001$), что еще раз подчеркивает важность профилактической и дополнительной вакцинации против основных, в том числе 16-го ВПЧ ВКР штамма.

Наше исследование также показало, что наличие ассоциированных с ВПЧ-инфекцией заболеваний шейки матки у пациенток достоверно (p = 0,0002) влияло на развитие заболеваний влагалища после гистерэктомии. Сравнение двух групп «Заболевания влагалища после гистерэктомии» по критерию «Наличие заболеваний шейки матки у пациенток с ВПЧ-инфекцией» показало, что заболевания шейки матки, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией (CIN I–III), имелись у 82,5 % женщин с выявленными заболеваниями влагалища после гистерэктомии (в группе без заболеваний влагалища – 47,37 %, p = 0,0002).

Расчет и оценка абсолютного и относительного риска заболеваний влагалища после гистерэктомии показали, что анализируемый фактор (заболевания шейки матки до гистерэктомии у ВПЧ-скомпрометированных пациенток) имеет достоверную статистическую значимость влияния на показатель «Заболевания влагалища после гистерэктомии» с высоким диапазоном уровней рисков до 45,6 % (при отсутствии заболеваний шейки матки – 13,3 %). Изменение риска (95 % ДИ) составил 32,3 (16,8; 47,7) %, относительный риск 95 % ДИ – 3,42 (1,55; 7,53), при очень высоком уровне достоверности P = 0,0003.

Остальные сравниваемые параметры (возраст, паритет, наличие и характер экстрагенитальной патологии) статистически значимо не влияли на формирование заболеваний влагалища, связанных с ВПЧ ВКР. До операции у ВПЧ-скомпрометированных пациенток имелось преимущественно сочетанное поражение с доминирующим 16 типом и высокой вирусной нагрузкой. После гистерэктомии был зафиксирован высокий уровень персистенции ВПЧ ВКР и, соответственно, поражения влагалища – 34,5 % (преимущественная локализация – купол влагалища).

Вторая задача исследования – изучение структуры и тяжести заболеваний влагалища у пациенток после гистерэктомии, выявление преимущественной локализации поражения. Согласно МКБ-10, влагалищные интраэпителиальные неоплазии подразделяются на VAIN I – слабовыраженная дисплазия влагалища (N89.0), VAIN II – умеренная дисплазия влагалища, VAIN III – тяжелая дисплазия.

Широко используется в настоящее время и получает повсеместное распространение классификация интраэпителиальных неоплазий Бетседа: LSIL и HSIL. LSIL включает в себя VAIN I, а HSIL – VAIN II и VAIN III. Оценка характера и тяжести заболеваний влагалища после гистерэктомии показала в нашем исследовании очень высокий уровень персистенции ВПЧ ВКР и поражения влагалища после гистерэктомии: отсутствие заболеваний и нормальная вагиноскопическая картина выявлена только у 76 из 116 обследованных пациенток, что составило 65,5 %, у 40 (34,5 %) пациенток с персистенцией ВПЧ ВКР выявлены интраэпителиальные поражения влагалища: VAIN 1 степени у 31 (26,7 %), 2 степени – у 5 (4,3 %), 3 степени – у 2 (1,7 %), карцинома влагалища – у 2 (1,7 %) женщин.

И если в ранних исследованиях Babarinsa I. et al.[79]; Coronel-Brizio P. et al. [80]; Gemmell J. et al. [81]; Li Z., Barron S. [82] высказывались предположения о том, что риск развития вагинальной интраэпителиальной неоплазии, а также рака влагалища может быть значительно повышен у женщин, которые перенесли гистерэктомию по поводу ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (рака шейки матки или CIN), то более поздние изыскания подтвердили мнение о том, что частота выявления VAIN после гистерэктомии у ВПЧ-скомпрометированных пациенток достаточно высока и достигает 39,5 % [12]. Наши данные полностью подтверждают эти сведения.

Также нами подтверждены сведения Alfonzo E. et al. [75], заключающиеся в том, что особенно часто после гистерэктомии интраэпителиальные поражения влагалища возникают у женщин с ВПЧ и CIN.

По нашим данным, преимущественным местом локализации поражения (VAIN I–III) являлась верхняя треть влагалища, а именно рубцово-измененный купол влагалища и прилежащая непосредственно к нему слизистая на 3 и 9 часах условного циферблата.

Многие исследователи (Зароченцева Н. В. с соавт. [45, 12], Ровинская О.В., Massad L. S. [123], Kalogirou D. et al. [47] ранее обращали особое внимание на мало- и асимптомное течение влагалищных интраэпителиальных неоплазий.

Мы также отмечаем бессимптомное течение заболеваний влагалища у всех обследованных пациенток. Диагноз (VAIN, онкозаболевания) был установлен только в ходе планового обследования после выявления персистенции ВПЧ ВКР, аномальной цитологической картины и проведения прицельной биопсии из участков, выявленных в ходе вагиноскопии. Таким образом, ввиду высокой частоты выявления ВПЧ-ассоциированных внутриэпителиальных поражений влагалища после гистерэктомии следует признать, что они нуждаются не только в наблюдении, но и в детальном обследовании, принимая во внимание малосимптомное течение заболеваний до малигнизации.

Этиологическим фактором персистенции ВПЧ ВКР считают никотиновую зависимость [52, 53, 54]. В Российской Федерации распространенность потребления табака, несмотря на достигнутые существенные положительные изменения, всё еще остается очень высокой. В 2016 году под руководством МЗ РФ проведено репрезентативное эпидемиологическое исследование «Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (Global adult tobacco survey, GATS)». Согласно его результатам, курительный табак употребляли 30,3 % (36,3 млн) взрослого населения – 49,5 % среди мужчин и 14,4 % женщин. Наше исследование показало, что 37 из 116 пациенток первой группы (37,06 %) и 26 (43,3 %) из второй группы с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями имели никотиновую зависимость, что является очень высоким показателем даже по сравнению с имеющимися популяционными данными.

Третьей задачей настоящего исследования была оптимизация тактики подготовки ВПЧ-позитивных пациенток перед гистерэктомией путем применения современного противовирусного препарата и оценка его противовирусной активности.

По мнению отечественных и зарубежных ученых, одним из основных противовирусных механизмов защиты репродуктивного тракта является врожденный иммунитет за счет выработки цитокинов [72, 98–100, 120]. Длительная персистенция высококанцерогенных штаммов вируса, повторное инфицирование, снижение защитных параметров иммунитета вследствие в том числе интеркуррентных заболеваний – основа развития облигатных предраковых и распространенных форм рака шейки матки, влагалища и вульвы. Иммунокоррекция, бесспорно, является важнейшим компонентом лечения и реабилитации пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями [72, 98–100, 119, 120].

До настоящего времени в гинекологической практике иммунокоррекции уделялось недостаточное внимания, несмотря на достигнутые значительные успехи в лечении и профилактике многих инфекционных заболеваний в других дисциплинах в основном за счет комплексного лечения. Из всей группы препаратов для лечения ПВИ особенно ожидаемо применяются иммуномодуляторы – цитокины с противовирусной активностью [101, 104,105, 120].

Белково-пептидный комплекс из лейкоцитов животных Суперлимф – первый отечественный цитокиновый препарат для локальной иммунокоррекции, обладающий противовирусным, противомикробным и противогрибковым действием, активирующий фагоцитоз, индуцирующий противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, снижающий развитие воспалительных реакций, стимулирующий регенеративные процессы [1, 97–100, 104, 105].

Проведенная нами в проспективном исследовании оценка (типы вирусов, нагрузка) персистенции ВПЧ ВКР до гистерэктомии показала, что так же, как и у женщин ретроспективного исследования, наиболее часто отмечался множественный тип поражения – сочетание двух и более типов ВПЧ ВКР (54 %) при доминирующем поражении 16 типом ВПЧ ВКР (62,5 %).

У пациенток с сочетанием двух и более типов ВПЧ ВКР вирусная нагрузка была высокая, например, средний ВПЧ-титр до лечения в группе II А (30

пациенток, которым проведена предоперационная медикаментозная противовирусная подготовка) составил 4,77 ± 1,74 Lg (копий/образец).

Наша задача заключалась в снижении вирусной нагрузки перед гистерэктомией за счет использования белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных. Препарат удобен для использования, применялся амбулаторно по схеме: 1 суппозиторий (25 ЕД) на ночь вагинально, 20 свечей на курс. Непосредственно после лечения ВПЧ-титр достоверно снизился и составил 2,87 ± 2,27 (средний титр 2,77 ± 2,20) Lg (копий/образец), т. е. на фоне лечения отмечено достоверное снижение вирусной нагрузки, в среднем, в полтора раза (например, по доминирующему 16 типу ВПЧ ВКР – с 5,04 до 3,2 Lg (копий/образец); при этом у 5 пациенток, имевших 31 и 53 типы ВПЧ ВКР, наблюдалась полная элиминация вирусов.

Каких-либо наблюдаемых или отсроченных побочных явлений, которые были связаны с применением препарата, нами не отмечено. Эффективность и безопасность применения вагинальных суппозиториев позволяет рекомендовать их в программе предоперационной подготовки пациенток с ВПЧ ВКР. При этом следует отметить не только прямой, непосредственный, но и отдаленный эффект применения препарата, выявленный в ходе наблюдения после гистерэктомии. Наиболее значимые достоверные изменения обнаружены для показателя концентрации вируса через 2 и 6 месяцев после гистерэктомии: через 2 месяца отмечено снижение в среднем на 3,8 Lg (копий/образец) ($p < 0,0001$); через 6 месяцев – на 4,3 Lg (копий/образец) ($p < 0,0001$).

Нормальная вагиноскопическая картина через 2 месяца после гистерэктомии в группе больных, получавших терапию, отмечена в 96 % наблюдений, в то время как в группе контроля – в 80 %. Таким образом доказана целесообразность включения в программу предоперационной подготовки препаратов с противовирусной цитокиновой активностью для снижения вирусной нагрузки, риска персистенции ВПЧ ВКР и ассоциированных внутриэпителиальных поражений влагалища после гистерэктомии (доказана эффективность и

безопасность применения вагинальных суппозиториев, содержащих белково-пептидный комплекс из лейкоцитов животных). Тем не менее, следует отметить, что эрадикация ВПЧ ВКР – чрезвычайно сложная задача. Несмотря на проведенное с подтвержденным достоверным эффектом лечение и выполненную гистерэктомию, персистенция ВПЧ после гистерэктомии зафиксирована у 26,67 % пациенток, получивших противовирусную терапию (при стандартной подготовке – у 39,13 %).

Математический анализ показал, что ключевыми статистически значимыми факторами риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии являются: 1) наличие ВПЧ ВКР с титром более 3,4 Lg (копий/образец); 2) наличие ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки; 3) наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии более чем в 2,6 раза. Остальные три фактора – возраст на момент обращения более 58 лет (т. е. косвенно длительность заболевания), открытый оперативный доступ и наличие вульвовагинального кандидоза повышают уровень риска с 59,3 до 71,4 %.

Четвертая задача исследования была посвящена оптимизации техники гистерэктомии у ВПЧ-позитивных пациенток, оценке эффективности и безопасности предложенной методики, определению показаний для ее применения.

Поводом для данного исследования явились многочисленные сообщения о технических трудностях диагностики и лечения влагалищных интраэпителиальных неоплазий после гистерэктомии.

Так, Shafi M.I., Nazeer S. [7] установили, что в большинстве наблюдений VAIN у пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией развивается в верхней трети влагалища, а средняя и нижняя трети поражаются менее чем в 10 % и располагаются обычно в складках купола влагалища на 3 и 9 ч – так называемых «собачьих ушках» сводов влагалища.

Q. Cong et al. [15] в 2019 году отметили, что локализация процесса в углублениях или «ушках» купола влагалища не дает возможности провести адекватную вагиноскопию и затрудняет даже взятие материала для цитологического исследования. Ввиду этого заболевание диагностировалось уже в прогрессирующей стадии, когда область поражения влагалища достигала нескольких сантиметров. Авторы заключают, что расширение объема оперативного лечения до резекции стенок влагалища является логичной, но неизученной профилактической мерой.

Это «анатомическая» проблема: в «тесной» зоне купола влагалища, куда после удаления матки интимно прилежат органы малого таза (мочевой пузырь, мочеточники, прямая кишка, крупные нервные и сосудистые стволы) любые хирургические манипуляции и другие виды лечения (лучевое) представляют риск, и даже фотодинамическая терапия малоэффективна у пациенток после гистерэктомии с локализацией процесса в складках купола влагалища.

Техника примененной нами модифицированной техники лапаротомической/лапароскопической экстирпации матки с частичной резекцией верхней трети влагалища, в отличие от стандартной методики, заключалась в дополнительном пересечении и лигировании (коагуляции) парацервикальных и паравагинальных тканей с обеих сторон на 1–1,5 см, вскрытия и отсечения влагалища ниже стандартного уровня на 1–1,5 см, т. е. ниже области наиболее «излюбленной» и труднодоступной для дальнейшего наблюдения локализации VAIN.

Простота исполнения, доказанная эффективность, минимальные затраты времени (в пределах 3–5 минут), относительная безопасность предложенной методики (отсутствие послеоперационных осложнений в ближайшем и отсроченном послеоперационном периоде) позволяют рекомендовать данную модификацию (с частичной резекцией влагалища) в качестве операции выбора у всех ВПЧ-скомпрометированных пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов, а также у ВПЧ-скомпрометированных пациенток

группы риска. То есть она показана пациенткам: a) с 16 типом ВПЧ ВКР, b) с заболеваниями шейки матки (CIN I–III), особенно при наличии очагов поражения на границе шеечного и влагалищного эпителия, т. е. у сводов влагалища и c) всем пациенткам с ВПЧ ВКР и наличием опущения и выпадения стенок влагалища.

Результаты применения модифицированной техники гистерэктомии у ВПЧ-позитивных пациенток: через 2 месяца после гистерэктомии наиболее патогенный 16 тип ВПЧ выявлен у 43,48 % пациенток в группе со стандартной техникой операции и значительно реже (28,57 %) в группе с расширенной резекцией, 18 тип ВПЧ – у 14,29 и 8,70 % пациенток соответственно. Снижение показателя «31 тип ВПЧ ВКР» в группе с модифицированной резекцией составило 38,5 % (p = 0,0087). Через 6 месяцев наблюдения у пациенток этой же подгруппы персистенция ВПЧ ВКР выявлена достоверно реже – 16,67 против 44,83 % в группе стандартной гистерэктомии (p = 0,0288). Статистически значимое различие обнаружено также для показателя «Нормальная вагиноскопическая картина» в группе с расширенной резекцией по сравнению с группой, где операция проводилась по стандартной методике (19,4 %; p = 0,0396).

Сравнение результатов анализа на онкоцитологию через 6 месяцев после гистерэктомии показало, что показатель NILM был равнозначным (91,67 %) в обеих подгруппах, VAIN I и VAIN II отмечены в 1 наблюдении в каждой подгруппе, ASCUS – 1 наблюдение в группе без резекции. При этом дополнительное лечение пациенток после стандартной гистерэктомии требовалось чаще – в 39,9 % наблюдений, в том числе фотодинамическая терапия проводилась в 9,38 % (в подгруппе с резекцией влагалища – 16,7 %, ФДТ в 4,17 %).

К сожалению, следует признать, что гистерэктомия, даже с модифицированной резекцией влагалища, также не может считаться радикальным методом лечения пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией, так как не исключает развития заболеваний влагалища в дальнейшем (VaIN I–III, карцинома влагалища), и пациентки нуждаются в последующем наблюдении.

Таким образом, частота гистерэктомий и в мире, и в России, к сожалению, неуклонно растет, прогрессивно увеличивается число ВПЧ-ассоциированных заболеваний – в первую очередь предраковых и онкологических заболеваний шейки матки [123-127], но также, как подтверждает наше исследование, интраэпителиальных ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища [113–118]. Следует признать, что эрадикация ВПЧ ВКР – чрезвычайно сложная и не решенная к настоящему времени задача. Принимая во внимание частоту ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища и их бессимптомное течение, можно утверждать, что в диспансерном наблюдении после гистерэктомии нуждаются пациентки с персистенцией 16 типа ВПЧ ВКР, заболеваниями шейки матки в анамнезе и хроническими нарушениями влагалищного биоценоза. Дооперационная подготовка противовирусными препаратами и частичная резекция верхней трети влагалища при оперативном лечении снижает риск ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВПЧ ВКР-скомпрометированным пациенткам после проведенной гистерэктомии необходимо интенсивное наблюдение с проведением цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и расширенной вагиноскопии из-за высокого риска развития тяжелых влагалищных интраэпителиальных поражений и даже онкопатологии. Применение противовирусной терапии в программе предоперационной подготовки и частичная резекция верхней трети влагалища при гистерэктомии у пациенток группы риска может служить профилактикой развития отсроченных ВПЧ-ассоциированных осложнений.

На данный момент в клинических протоколах и рекомендациях или каких-либо иных легитимных документах нет четких данных, описывающих стандартизованную тактику ведения пациенток с ВПЧ ВКР до и после гистерэктомии. Не описаны предоперационная подготовка, оптимальная техника операции, послеоперационное ведение, частота, риски и время возникновения ВПЧ-ассоциированных VAIN после гистерэктомии. Определение тактики и длительности наблюдения в настоящий момент является индивидуальной прерогативой практикующего врача и напрямую зависит от его квалификации, знаний и клинического опыта. Между тем, именно персонификация должна стать основой парадигмы современных клинических рекомендаций при любых гинекологических заболеваниях, в том числе ВПЧ-ассоциированных.

ВЫВОДЫ

Исследование, которое мы провели, позволяет сделать следующие выводы.

1. У ВПЧ-положительных пациенток дооперационно регистрируется преимущественно сочетанное поражение (два и более типа ВПЧ ВКР – 55,2 %) с доминированием 16 типа (37,9 %) и высокой вирусной нагрузкой (ВПЧ-титр 5,33 ± 1,82, средний титр – 4,77 ± 1,74) Lg (копий/образец); после гистерэктомии выявляется преимущественно 16 тип (17,2 %). На развитие пролиферативных заболеваний влагалища после гистерэктомии достоверно влияет персистенция ВПЧ 16 типа ($p < 0,0001$) и наличие ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с высоким диапазоном уровней рисков [ДИ – 32,3 % (16,8; 47,7), относительный риск ДИ – 3,42 (1,55; 7,53) ($p = 0,0003$)].

2. Частота выявления VAIN после гистерэктомии у ВПЧ-скомпрометированных пациенток составляет 34,5 %: VAIN 1 ст. – 26,7 %, VAIN 2 ст. – 4,3 %, VAIN 3 ст. – 1,7 %, карцинома влагалища – 2 наблюдения (1,7 %). Преимущественной локализацией поражения является верхняя треть влагалища – купол и прилежащая непосредственно к нему слизистая на 3 и 9 часах условного циферблата.

3. Использование противовирусного белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных в программе предоперационной подготовки пациенток с ВПЧ ВКР способствует достоверному снижению вирусной нагрузки до операции в среднем в полтора раза (по доминирующему ВПЧ 16 типа – с 5,04 до 3,2), а также отсроченному положительному эффекту – достоверно лучшим результатам по сравнению с контрольной группой: снижению концентрации ВПЧ ВКР после гистерэктомии – в среднем на 3,8 Lg (копий/образец) через 2 месяца от исходного ($p < 0,0001$) и через 6 месяцев – на 4,3 Lg (копий/образец) ($p < 0,0001$).

4. Модифицированную гистерэктомию с дополнительной резекцией 1–1,5 см влагалища следует рассматривать в качестве операции выбора у пациенток с ВПЧ ВКР и цервикальными интраэпителиальными поражениями (CIN I–III)

ввиду эффективности методики (персистенция ВПЧ ВКР после гистерэктомии с дополнительной резекцией влагалища – 16,67 %, в подгруппе стандартной операции – 44,83 % ($p = 0,0288$) и безопасности (отсутствие осложнений в ближайшем и отсроченном послеоперационном периоде).

5. Ключевыми статистически значимыми факторами риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии являются наличие: 1) ВПЧ ВКР с титром $\geq 3,4$ Lg (копий/образец); 2) ВПЧ 16 типа; 3) ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (CIN I–III), при этом присутствие одного из трёх ключевых факторов повышает уровень риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии более чем в 2,6 раза. Остальные факторы: возраст на момент обращения более 58 лет, оперативный доступ – лапаротомия, наличие вульвовагинального кандидоза повышают уровень риска с 59,3 до 71,4 %.

6. Модифицированная (с частичной резекцией влагалища) гистерэктомия не может считаться окончательным радикальным методом лечения пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией, т. к. не может полностью гарантировать отсутствие заболеваний влагалища в дальнейшем (VAIN I–III, карцинома влагалища). Принимая во внимание бессимптомное течение заболеваний влагалища, в наблюдении и детальном обследовании после гистерэктомии (группа риска) нуждаются пациентки с персистенцией ВПЧ 16 типа, цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести (CIN I–III) в анамнезе и нарушениями влагалищного биоценоза (хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, вагиниты).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения риска постоперационных ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища и снижения вирусной нагрузки в программе предоперационной подготовки пациенток с ВПЧ ВКР целесообразно применение противовирусных препаратов. Отечественный белково-пептидный комплекс из лейкоцитов животных (Суперлимф) обладает противовирусным и антимикотическим действием, способствует эпителизации раневых дефектов, комплаентен, эффективен. Его целесообразно применять по следующей схеме: в виде суппозиториев 25 ЕД интравагинально на ночь в течение 20 дней (20 суппозиториев на курс).

2. Техника модифицированной техники лапаротомической / лапароскопической экстирпации матки с частичной резекцией верхней трети влагалища заключается в следующем:

- ✓ До этапа отсечения матки операция выполняется типично: пересекаются, прошиваются (коагулируются) круглые связки матки, собственные связки яичников и мезосальпинксы (воронко-тазовые связки при удалении придатков). Рассекается пузырно-маточная складка и вместе с мочевым пузырем смещается вниз, прослеживается ход мочеточников с обеих сторон. Пересекаются, прошиваются или коагулируются пучки маточных сосудов и кардинальные связки матки.
- ✓ Затем, в отличие от стандартной методики, дополнительно пересекаются и лигируются (коагулируются) парацервикальные и паравагинальные ткани на 1–1,5 см ниже стандартного отсечения, при этом повторно контролируются границы мочевого пузыря, прямой кишки и ход мочеточников. Влагалище вскрывается ниже стандартного уровня на 1–1,5 см, т. е. ниже области наиболее «излюбленной» и труднодоступной для дальнейшего наблюдения локализации VAIN.

- ✓ Тело матки с шейкой и резецированной частью влагалища стандартно отсекается, осуществляется гемостаз влагалищной трубки, перитонизация.
- ✓ При использовании лапароскопического доступа целесообразно использование полулунного клапана маточного манипулятора для фиксации матки, обеспечивающего проведение этапа дополнительной резекции влагалища в более комфортных условиях.

Показания. Данная модификация показана: a) пациенткам с ВПЧ 16 типа; b) при наличии цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести (CIN I–III), особенно очагов поражения на границе шеечного и влагалищного эпителия, т. е. у сводов влагалища); c) при наличии опущения и выпадения стенок влагалища.

3. В программу дооперационного обследования ВПЧ-скомпрометированных пациенток целесообразно включать цитологическое исследование (приоритетна жидкостная цитология), а также проведение расширенной кольпоскопии и вагиноскопии с целью выявления и топирования участков поражения шейки матки и влагалища.

4. ВПЧ-ассоциированные заболевания влагалища протекают бессимптомно или с малым количеством симптомов. Диагноз (VAIN, онкозаболевания) устанавливается в ходе обследования после выявления аномальной цитологической картины и проведения прицельной биопсии из участков, выявленных в ходе вагиноскопии. Преимущественным местом локализации поражения (VAIN I–III) после гистерэктомии является верхняя треть влагалища, а именно рубцово-измененный купол влагалища и прилежащая непосредственно к нему слизистая влагалища на 3 и 9 часах условного циферблата.

5. ВПЧ-позитивные пациентки после проведенной гистерэктомии нуждаются в диспансерном наблюдении с проведением цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и вагиноскопии ввиду высокого риска развития влагалищных интраэпителиальных поражений. Дооперационная подготовка

противовирусными препаратами и частичная резекция верхней трети влагалища при оперативном лечении может служить профилактикой развития отсроченных ВПЧ-ассоциированных осложнений.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными следует считать исследования, посвященные диагностике начальных проявлений VAIN с более глубоким изучением морфологических изменений тканей влагалища. Безусловно актуальными будут исследования по оценке и продвижению ВПЧ-вакцинопрофилактики (CIN, VAIN и VIN), а также все изыскания, направленные на повышение эффективности лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

VAIN – вагинальная интраэпителиальная неоплазия

VIN – интраэпителиальная неоплазия вульвы

CIN – шеечные интраэпителиальные неоплазии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зароченцева, Н. В. Тактика ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и необходимость применения противовирусной терапии / Н. В. Зароченцева, Л. С. Логутова, Л. К. Джиджихия // РМЖ. – 2016. – № 5. – С. 305–311.

2. Волгарева, Г. М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Формы рака, ассоциированные с вирусами папилломы человека / Г. М. Волгарева // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – № 1 (19). – С. 6–12.

3. Clifford, Gary M. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer / Gary M. Clifford, S. Tully, S. Franceschi // Clinical Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 64, № 9. – P. 1228–1235.

4. Sopracordevole, F. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV) / F. Sopracordevole, M. Barbero, N. Clemente [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 818–824.

5. Castle, P. E. A comparison of cervical and vaginal human papillomavirus / P. E. Castle, A. C. Rodriguez, C. Porras [et al.] // Sex Transm Dis. – 2007. – Vol. 34, № 11. – P. 849–855.

6. Zhang, L. Screening History in Vaginal Precancer and Cancer: A Retrospective Study of 2131 Cases in China / L. Zhang, Q. Wang [et al.] // Cancer Manag Res. – 2021. – Vol. 26, № 13. – P. 8855–8863.

7. Colposcopy: A practical guide (second edition) / M. I. Shafi, S. Nazeer // GB Cambridge University Press. – 2012. – p. 57–62. – ISBN-13: 978-1-107-66782-2.

8. Chao, A. Human papillomavirus in vaginal intraepithelial neoplasia / A. Chao, T. C. Chen, C. Hsueh [et al.] // Int J Cancer. – 2012. – Vol. 131, № 3. – P. 259–268.

9. Smith, J. S. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors / J. S. Smith, D. M. Backes, B. E. Hoots [et al.] // Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 113, № 4. – P. 917–924.

10. De Vuyst, H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis/ H. De Vuyst, G. M. Clifford, M. C. Nascimento [et al.] // Int J Cancer. – 2009. – Vol. 124, № 74. – P. 1626–1636.

11. Зароченцева, Н. В. Влагалищные интраэпителиальные неоплазии: диагностика, лечение, профилактика /Н. В. Зароченцева, В. И. Краснопольский, Л. К. Джиджихия [и др.] // Доктор.Ру. – 2020. – № 1. – С. 14–17.

12. Ровинская, О. В. ВПЧ-ассоциированные поражения купола влагалища у женщин после гистерэктомии /О. В. Ровинская, Н. В. Зароченцева, В. И. Краснопольский [и др.] // Вопросы кольпоскопии. – 2022. – № 1. – С. 52–60.

13. Hoffman, M. S. Neoplasia in vaginal cuff epithelial inclusion cysts after hysterectomy / M. S. Hoffman, W. S. Roberts, J. P. LaPolla, [et al.] //J Reprod Med. – 1989. – Vol. 34, № 6. – P. 412–414.

14. Addley, S. Laparoscopic Upper Colpectomy for VAIN III after Previous Total Hysterectomy / S. Addley, D. Vinti, M. H. Soleymani / J Minim Invasive Gynecol. – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 1137.

15. Cong, Q. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients / Q. Cong., Y. Song, Q. Wang [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2018. – ID 5894801. – 6 p.

16. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы: диагностика и лечение / А. Сингер, А. Хан // М.: ГЭОТАР-Медиа – 2017. – С. 204–223.

17. Khan, M. J. A Common Clinical Dilemma: Management of Abnormal Vaginal Cytology and Human Papillomavirus Test Results / M. J. Khan, L. S. Massad, W. Kinney // J Low Genit Tract Dis. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 119–125.

18. Bornstein, J. Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy / J. Bornstein, J. Bentley, P. Bösze [et al.] // Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 120, № 1 – P. 166–172.

19. He, Y. Sopracordevole Clinical analysis of patients underwent hysterectomy for stage I cervical cancer or high grade cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia / Y. He, Y. Wu, Q. Zhao [et al.] // Chinese.: Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2015. – Vol. 50, № 7. – P. 516–521.

20. Massad, L. S. Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia / L. S. Massad // J Low Genit Tract Dis. – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 16–19.

21. Bogani, G. Laser treatment for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: A propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures / G. Bogani, A. Ditto, F. Martinelli [et al.] // Lasers Surg Med. – 2018. – Vol. 50, № 9. – P. 933–939.

22. Terzakis, E. Loop electrosurgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia / E. Terzakis, G. Androutsopoulos, D. Zygouris [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 392–439.

23. Matsuo, K. Ultrasonic surgical aspiration for vaginal intraepithelial neoplasia / K. Matsuo, D.S. Chi, L.T.D. Walker [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2009. – Vol. 105, № 1. – P. 71–73.

24. Fleisch, M. C. Laparoscopic assisted parametrectomy/upper vaginectomy (LPUV)-technique, applications and results / M. C. Fleisch, K. D. Hatch // Gynecol Oncol. – 2005. – Vol. 98, № 3. – P. 420–426.

25. Geisler, J. P. Robotically-assisted laparoscopic radical parametrectomy and radical vaginectomy / J. P. Geisler, C. Orr, K. J. Manahan // Eur J Gynaecol Oncol. – 2011. – Vol. 32, № 6 – P. 674–676.

26. Mahdavi, A. Laparoscopic management of vaginal clear cell adenocarcinoma arising in pelvic endometriosis: case report and literature review / A. Mahdavi, A. A. Shamshirsaz, M. Peiretti [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2006. – Vol. 13, № 3 – P. 237–241.

27. Choi, Y. J. Laparoscopic upper vaginectomy for post-hysterectomy high risk vaginal intraepithelial neoplasia and superficially invasive vaginal carcinoma / Y. J. Choi, S. Y. Hur, J. S. Park, K. H. Lee // World J Surg Oncol. – 2013. – № 126.

28. Mbuyisa, S. S. Prevalance of abnormal vault cytology after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia, Pietermaritzburg / S. S. Mbuyisa, T. L. Khumalo, B. S. Makhathini, J. S. Moodley // Afr Fam Pract. – 2022. – Vol. 64, № 1 (2). – P. 1–5.

29. Schockaert, S. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study / S. Schockaert, W. Poppe, M. Arbyn [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 199, № 2 – P. 1–5.

30. Woodman, C. B. The management of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy / C. B. Woodman, J. A. Jordan, T. Wade-Evans // Br J Obstet Gynaecol. – 1984. – Vol. 91, № 7. – P. 707–711.

31. Зароченцева, Н. В. Международные и отечественные результаты вакцинопрофилактики рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая, Л. К. Джиджихия // Доктор.Ру. – 2018. – 2 (146). – С. 52–58.

32. Buchanan, T. R. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines / T. R. Buchanan, W. S. Graybill, J. Y. Pierce // Hum. Vaccin. Immunother. – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 1352–1356.

33. Garçon, N. Role of AS04 in human papillomavirus vaccine: mode of action and clinical profile / N. Garçon, M. Wettendorff, M. Van Mechelen // Expert Opin. Biol. Ther. – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 667–677.

34. Gurumurthy, M. UK national survey of the management of vaginal intraepithelial neoplasia / M. Gurumurthy, S. Leeson, J. Tidy, M. E. Cruickshank // J Obstet Gynaecol. – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 694–698.

35. Guo, L. Occult vaginal cancer recurrence after hysterectomy: a case report and literature review / L. Guo, C. Li, K. Hua // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48 (12).

36. Cong, Q. Importance of Colposcopy Impression in the Early Diagnosis of Posthysterectomy Vaginal Cancer / Q. Cong, Z. Fu, D. Zhang, L. Sui // J Low Genit Tract Dis. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 13–17.

37. Parkin, D. M. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers / D. M. Parkin, F. Bray // Vaccine. – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 11–25.

38. Bertoli, H. K. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: A population-based prospective cohort study / H. K. Bertoli, L. T. Thomsen, T. Iftner, C. Dehlendorff, S. K. Kjær // Gynecol Oncol. – 2020. – Vol. 157, № 2. – P. 456–462.

39. Bansal, M. Correlation of histopathologic follow-up findings with vaginal human papillomavirus and low-grade squamous intraepithelial lesion Papanicolaou test results / M. Bansal, R. M. Austin, C. Zhao // Arch Pathol Lab Med. – 2011. – Vol. 135, № 12. – P. 1545–1549.

40. Zhao, C. Very low human Papillomavirus DNA prevalence in mature women with negative computer-imaged liquid-based Pap tests / C. Zhao, E. Elishaev, K. H. Yuan [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol. 25, № 111(5). – P. 292–297.

41. Barzon, L. Vaginal dysplastic lesions in women with hysterectomy and receiving radiotherapy are linked to high-risk human papillomavirus / L. Barzon, S. Pizzighella, L. Corti [et al.] // J Med Virol. – 2002. – Vol. 67, № 3. – P. 401–405.

42. Terzakis, E. Loop electrosurgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia and history of cervical cancer / E. Terzakis, G. Androutsopoulos, D. Zygouris [et al.] // Eur J Gynaecol Oncol. – 2011. – Vol. 32(5). – P. 530–533.

43. Chen, L. Clinical features, treatment and outcomes of vaginal intraepithelial neoplasia in a Chinese tertiary centre / L. Chen, D. Hu, S. Xu [et al.] // Ir J Med Sci. – 2016. – Vol. 185, № 1. – P. 111–114.

44. Кулиева, Г. З. Брахитерапия интраэпителиального рака влагалища (клинический случай) / Г. З. Кулиева, А. В. Сидорин, Н. И. Вербинская [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). – 2019. Том 28, № 4 – С 65- 68.

45. Зароченцева, Н. В. Редкие формы заболеваний влагалища у женщин после пангистерэктомии / Н. В. Зароченцева, В. И. Краснопольский, О. А. Мисюкевич [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – 19 (5). – С. 150–155.

46. Sideri, M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee / M. Sideri, R.W. Jones, E. J. Wilkinson [et al.] // J. Reprod. Med. – 2005. – Vol. 50, N 11. – P. 807–810.

47. Kalogirou, D. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix / D. Kalogirou, G. Antoniou, P. Karakitsos [et al.] // Eur J Gynaecol Oncol. – 1997. – Vol. 18, № 3. – P. 188–191.

48. Qiu, C. Relationship between HPV-16 infection and the progression of vaginal intraepithelial neoplasia / C. Qiu, B. Zhao, D. Wang, H. Tang // Am J Transl Res. –2023. – Vol. 15, № 15(3). – P. 2049–2054.

49. Massad, L. S. Effect of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and incidence of vaginal intraepithelial neoplasia / L. S. Massad, X. Xie, R. M. Greenblatt [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 119, № 3. – P. 582–589.

50. Smeltzer, S. Abnormal vaginal pap test results after hysterectomy in human immunodeficiency virusinfected women / S. Smeltzer, X. Yu, K. Schmeler, J. Levison // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 128, № 1. – P. 52–57.

51. Bradbury, M. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management, and outcomes in relation to HIV infection status / M. Bradbury, N. Xercavins, A. García-Jiménez [et al.] // J. Low Genit. Tract Dis. – 2019. – Vol. 23(1). – P. 7–12.

52. Iacobone, A. D. Which Risk Factors and Colposcopic Patterns Are Predictive for High-Grade VAIN? A Retrospective Analysis / A. D. Iacobone, D. Radice, M. E. Guerrieri [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 4, № 13(2). – P. 176.

53. Dodge, J. A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia / J. A. Dodge, G. H. Eltabbakh, S. L. Mount [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2001. – Vol. 83, № 2. – P. 363–369.

54. Murta, E. F. C. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases / E. F. C. Murta, M. A. Jr Neves, L. R. F. Sempionato [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2005. – Vol. 272(4). – P. 261–264.

55. Gilbert, D. C. Increased risk of second cancers at sites associated with HPV after a prior HPV-associated malignancy, a systematic review and meta-analysis / D. C. Gilbert, K. Wakeham, R. E. Langley, C. L. Vale // Br J Cancer. – 2019. – Vol. 120, № 2. – P. 256–268.

56. Sasagasako, N. Recurrent vaginal intraepithelial neoplasia successfully treated with topical imiquimod: A case report / N. Sasagasako, K. Kosaka, Y. Sagae [et al.] // Mol Clin Oncol. – 2020. – Vol. 13, № 3. – P. 19.

57. Hoffman, M. S. Total Removal of the Normal Non-Prolapsed Vagina: Technique, Results and Anatomic Observations / M. S. Hoffman, J. J. Bomalaski, J. L. Lockhart, D.P. Greenwald // Urogynecology. – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 89–94.

58. Yalcin, O. T. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure / O. T. Yalcin, T. J. Rutherford, S. K. Chambers [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2003. – Vol. 10, № 106(1). – P. 64–68.

59. Su, Y. Effect and rational application of topical photodynamic therapy (PDT) with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) for treatment of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia / Y. Su, Y. Zhang, Y. Tong [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2022. – Vol. 37. – P. 1026- 34.

60. Fehr, M. K. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid / M. K. Fehr, R. Hornung, A. Degen [et al.] // Lasers Surg Med. – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 273–279.

61. Afanasiev, M. The Multi-Course Approach of Photodynamic Therapy to Treat Invasive Cervical Cancer IB2: A Case Report / M. Afanasiev, A. Dushkin, T. Grishacheva [et al.] // Case Rep Oncol. – 2021. – Vol. 22, № 14 (1). – P. 506–519.

62. Harroch, J. Vesicovaginal fistula resulting from loop electrosurgical excision in a woman with intraepithelial neoplasia of the cervix and vagina: a case report / J. Harroch, E. Siegler, J. Bornstein // J Low Genit Tract Dis. – 2004. – Vol. 8, № 3. – P. 205–206.

63. McLellan, R. Ultrasonic surgical aspiration for gynecologic disease / R. McLellan, A. P. Shapter // Surg Technol Int. – 1998. – Vol. 7. – P. 291–298.

64. Robinson, J. B. Cavitational ultrasonic surgical aspiration for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia / J. B. Robinson, C. C. Sun, D. Bodurka-Bevers [et al.] // Gynecol Oncol. – 2000. – Vol. 78, № 2. – P. 235–241.

65. Zolciak-Siwinska, A. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia / A. Zolciak-Siwinska, E. Gruszczynska, J. Jonska-Gmyrek [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2015. – Vol. 194. – P. 73–77.

66. Youn, J. H. Total vaginectomy for refractory vaginal intraepithelial neoplasia III of the vaginal vault / J. H. Youn, M. A. Lee, W. Ju [et al.] // Obstet Gynecol Sci. – 2016. – Vol. 59, № 1. – P. 71–74.

67. Diakomanolis, E. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomy / E. Diakomanolis, A. Rodolakis, Z. Boulgaris [et al.] // Gynecol Obstet Invest. – 2002. – Vol. 54, № 1. – P. 17–20.

68. Оперативная гинекология / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, А. А. Попов. – 2-е изд., перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.

69. Зароченцева, Н. В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия: перспективность применения в гинекологической и онкогинекологической практике / Н. В. Зароченцева, Е. В. Филоненко, И. И. Баранов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 37–45.

70. Брико, Н. И. ВПЧ-ассоциированные поражения в российской ассоциации: оценка состояния проблемы / Н. И. Брико, П. Д. Лопухов, А. Д. Каприн [и др.] // Современная онкология. – 2019. – № 21(1). – С. 45–50.

71. Paesi, S. Human papillomavirus among women with atypical squamous cells of undetermined significance in southern Brazil / S. Paesi, L. Correa, M.C. Tregnago [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Vol. 128, № 1. – P. 23–26.

72. Ершов, В. А. Маркеры прогноза развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека высокого

канцерогенного риска /В. А. Ершов // Новости клинической цитологии России. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 10–16.

73. Зароченцева, Н. В. Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания / Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая, Г. А. Самсыгина [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 56.

74. Сычева, Е. Г. Персистенция вируса папилломы человека высокого онкогенного риска и другие молекулярно-генетические предикторы развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Е. Г. Сычева, Н. М. Назарова, О. В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 12. – С. 104–110.

75. Alfonzo, E. Risk of vaginal cancer among hysterectomised women with cervical intraepithelial neoplasia: a population-based national cohort study / E. Alfonzo, E. Holmberg, P. Sparén [et al.] // BJOG. – 2020. – Vol. 127, № 4. – P. 448–454.

76. Yu, D. Clinical presentation, treatment, and outcomes associated with vaginal intraepithelial neoplasia: A retrospective study of 118 patients / D. Yu, P. Qu, M. Liu // J Obstet Gynaecol Res. – 2021. – Vol. 47, № 5. – P. 1624–1630.

77. Monti, E. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and recurrence risk: analysis of an Italian regional referral center series / E. Monti, G. Libutti, E. Di Loreto [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2023. – Vol. 308, № 1. – P. 201–206.

78. Von Krong, G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata) / G. von Krong // Eur. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 11, N 6. – P. 598–603.

79. Babarinsa, I. Outcome of vaginal intraepithelial neoplasia following hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia / I. Babarinsa, J. Mathew, C. Wilson, A. Oladipo // J Obstet Gynaecol. – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 157–158.

80. Coronel-Brizio, P. Recurrencia de la lesión intraepitelial escamosa de alto grado posterior a histerectomía / P. Coronel-Brizio, J. Olivares Nowak, F. Sánchez-Palafox // Spanish.: Ginecol Obstet Mex. – 1999. – Vol. 67. – 415–418

81. Gemmell, J. How frequently need vaginal smears be taken after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia? / J. Gemmell, D. M. Holmes, I. D. Duncan // Br. J. Obstet Gynaecol. – 1990. – Vol. 97, № 1. – P. 58–61.

82. Li, Z. Surveillance for recurrent cancers and vaginal epithelial lesions in patients with invasive cervical cancer after hysterectomy: are vaginal cytology and high-risk human papillomavirus testing useful? / Z. Li, S. Barron, W. Hong [et al.] // Am J Clin Pathol. – 2013. – Vol. 140, № 5. – P. 708–714.

83. Wiener, J. J. Long term follow up of women after hysterectomy with a history of pre-invasive cancer of the cervix / J. J. Wiener, P. M. Sweetnam, J. M. Jones // Br J Obstet Gynaecol. – 1992. – Vol. 99, № 11. – P. 907–910.

84. Stewart, K. A. Incidence of abnormal cervical and vaginal cytology among women over age 65 years living with human immunodeficiency virus / K. A. Stewart, S. M. Allen, A. E. Chesnokova [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 222, № 5. – P. 486.e1–486.e10.

85. Darragh, T. M. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology / Members of LAST Project Work Groups. T. M. Darragh, T. J. Colgan, J. T. Cox [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 205–242.

86. Chiu, T. L. Multifocal multicentric squamous cell carcinomas arising in vulvovaginal lichen planus / T. L. Chiu, R. W. Jones // J Low Genit Tract Dis. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 246–247.

87. Espinoza, H. Genetic Predisposition to Persistent Human Papillomavirus-Infection and Virus-Induced Cancers / H. Espinoza, K. T. Ha, T. T. Pham, J. L. Espinoza // Microorganisms. – 2021. – Vol. 3, № 9 (10). – P. 2092.

88. Doeberitz von Knebel, M. Role of DNA methylation in HPV associated lesions / M. Doeberitz von Knebel, E. S. Prigge // Papillomavirus Res. – 2019. – Vol. 7. – P. 180–183.

89. Del Pino, M. CADM1, MAL, and miR124 Promoter Methylation as Biomarkers of Transforming Cervical Intrapithelial Lesions / M. Del Pino, A. Sierra, L. Marimon [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 7, № 20(9). – P. 2262.

90. Phillips, S. Gene methylation of CADM1 and MAL identified as a biomarker of high grade anal intraepithelial neoplasia / S. Phillips, K. Cassells, S. M. Garland [et al.] // Sci Rep. – 2022. – Vol. 3, № 12 (1). – P. 3565.

91. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia / V. Kesic, X. Carcopino, M. Preti [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2023. – Vol. 3, № 33(4). – P. 446–461.

92. Kong, T. W. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix/ T. W. Kong, J. H. Son, S. J. Chang [et al.] // Gynecol Oncol. 2014.- – Vol. 135, № 3. – P. 468–473.

93. Reich, O. Colposcopy of the vagina. In: Burghardt's Primary Care Colposcopy: Textbook and Atlas. Stuttgart: Thieme Publishing Group. – 2017. – 162 p.

94. Coutinho, L. Neoplasia intraepitelial vaginal de alto grau – revisão de 23 casos / L. Coutinho, R. Sousa, E. C. Branco [et al.] // Acta Obstet Ginecol Port. – 2014. – Vol. 8. – P. 240–244.

95. Kim, M. K. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases / M. K. Kim, I. H. Lee, K. H. Lee // J Gynecol Oncol. – 2018. – Vol. 29(1). – P. e6.

96. Jentschke, M. Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia / M. Jentschke, V. Hoffmeister, P. Soergel, P. Hillemanns // Arch Gynecol Obstet. –2016. – Vol. 293, № 2. – P. 415–419.

97. Абакарова, П. Р. Локальная цитокинотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки / П. Р. Абакарова, В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова, А. Е. Донников // Гинекология. – 2019. – Т. 21 (1). – С. 28–32.

98. Кореева, Н. В. Применение локальной цитокинотерапии в акушерско-гинекологической практике / Н. В. Кореева, Ю. Э. Доброхотова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 13 (5). – С. 99–104.

99. Дубенский, В. В. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции / В. В. Дубенский, В. П. Кузнецов, Д. Л. Беляев, Н. Н. Слюсарь // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 5. – С. 54–58.

100. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Фарматека. – 2004. – № 7. – С. 10–15.

101. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность / Р. М. Хаитов // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. - С.101 -106.

102. Хлебкова, Ю. С. Оптимизация методов лечения пациенток с диспластическими заболеваниями шейки матки легкой степени /Ю. С. Хлебкова, Е. А. Межевитинова, П. Р. Абакарова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 17(5). – С. 75–80.

103. Прилепская, В. Н. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. LSIL (CIN I): тактика ведения, профилактика рецидивов / В. Н. Прилепская, Н. М. Назарова, Е. А. Межевитинова [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2020. – № 12.

104. Боровкова, Е. И. Сравнительная эффективность влагалищного и ректального применения цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки / Е. И. Боровкова, С. А. Залесская, И. В. Степанянц // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – № 2. – С. 1–4.

105. Пестрикова, Т. Ю. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, Ю. О. Панфилова, А. С. Шматкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – № 18 (4).

106. Трищенкова, О. В. Факторы, повышающие риск развития рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени после эксцизионных методов лечения / О. В. Трищенкова, И. В. Кардава, Н. В. Зароченцева // Актуальные вопросы современной онкологии: материалы I научно-практической конференции Молодежного Совета ДЗМ (г. Москва, 14 октября 2022 г.). – М., 2022. – 85 с.

107. Трищенкова, О. В. Фотодинамическая терапия в лечении предраковых заболеваний шейки матки. Обзор литературы/ О. В. Трищенкова, Н. В. Зароченцева, Е. А. Чулкова // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – №2. – С. 50–54.

108. Зароченцева, Н. В. Возможности оптико-электронной диагностики цервикальных поражений в современных условиях на аппарате Truscreen: мировой и отечественный опыт (обзор литературы) / Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия, О. В. Трищенкова // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022, № 3. – С.18–24.

109. Трищенкова, О. В. Значение определения типа вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и вакцинации после хирургического лечения в развитии рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий / О. В. Трищенкова, Н. В. Зароченцева, Т. С. Будыкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, №2. – С.76–82.

110. Трищенкова, О. В. Предикторы рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени тяжести после лечения эксцизионными методами / О. В. Трищенкова, В. Н. Набиева, Н. В. Зароченцева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, № 5. – С. 87–92.

111. Чулкова, Е. А. Современные возможности фотодинамической терапии в лечении ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных неоплазий влагалища и шейки матки / Е. А. Чулкова, Н. В. Зароченцева, О. В. Трищенкова [и др.] // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2024. – № 1. – С. 44–50.

112. Кардава, И. В. Клиническая морфология вариантов конизации шейки матки по поводу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести / И. В. Кардава, И. В. Баринова, А. Р. Фаттахов // Архив патологии. – 2024. – Т. 86, № 6. – С. 43–48.

113. Зароченцева, Н.В. Фотодинамическая терапия в лечении ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных неоплазий влагалища и шейки матки/ Методические рекомендации для врачей / Н. В. Зароченцева, Н. А. Щукина, Е. А. Чулкова [и др.]; – Москва: МАКС Пресс, 2023. — 17, [1] с.: ил.: 21 см.; ISBN 978-5-317-07194-3.

114. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации/Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 25.09.2024

115. Зароченцева, Н. В. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий после применения эксцизионных методов лечения /Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия, В. Н. Набиева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т.19, № 2. – С. 68–77.

116. Bowden, S. J. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study / S. J. Bowden, B. Bodinier, I. Kalliala [et al.] // Lancet Oncol. – 2022. – Vol. 22, № 4. – P. 548–557.

117. Краснопольский, В. И. Папилломавирусная инфекция и репродукция / В. И. Краснопольский, Н. В. Зароченцева, К. В. Краснопольская [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 189–195.

118. Давыдов, А. И. Риски рецидивов папилломавирусной инфекции и методы их профилактики / А. И. Давыдов, М. Н. Шахламова, В. А. Лебедев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 101–106.

119. Зароченцева, Н. В. Тактика ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и необходимость применения противовирусной терапии / Н. В. Зароченцева, Л. С. Логутова, Л. К. Джиджихия // РМЖ. – 2016. – № 5. – С. 305–311.

120. Рахматулина, М. Р. Эффективность применения неспецифической противовирусной терапии у пациентов с аногенитальной герпетической и папилломавирусной инфекциями / М. Р. Рахматулина // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т.16, № 4. – С. 44–49.

121. Лапочкина, Н. П. Фотодинамическая терапия цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки / Н. П. Лапочкина, Н. В. Никифорова, Е. В. Чикина [и др.] // Лазерная медицина. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 9–13.

122. Global Cancer Observatory: World: сайт: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf. - 2024.

123. Massad, L. S. Colposcopy Standards: Guidelines for Endocervical Curettage at Colposcopy / L. S. Massad, B. P. Rebecca [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 97–101.

124. Nooh, Ahmed M. Visual inspection of the cervix with acetic acid for screening, triage, and assessment for treatment/ Ahmed M. Nooh, M. El-Sayed, Y. El-Alfy // Journal of Lower Genital Tract Disease. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 340–344.

125. Cao, D. Vaginal intraepithelial neoplasia in patients after total hysterectomy / D. Cao, D. Wu, Y. Xu // Curr Probl Cancer. – 2021. – Vol. 45, № 3. – P. 100687.

126. Rampuria, S. Comparative study of PAP smear and colposcopy with cervical biopsy / S. Rampuria, N. Chandwaskar // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2023. – Vol. 12(7) – P. 2113–2118.

127. Минкина, Г.Н. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Г. Н. Минкина, В. С. Калинина, М. В. Гаврикова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 1. – С. 109–112.

128. Lamos, C. Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia / C. Lamos, C. Mihaljevic, S. Aulmann [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 12. – P. e0167386.

129. Gretsova, O. P. A Morbidity and mortality from malignant neoplasms associated with human papillomavirus / O. P. Gretsova, A. A. Kostin, Y. V. Samsonov [et al.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 33–50.